UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 29

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE (HORMONE MALE) ET SON UTILISATION EN GYNÉCOLOGIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 20 décembre 1937

PAR

François-Jean-Henri-Max LERIC

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à SAINT-AUBIN-DE-BLAIGNAN (Gironde), le 1er septembre 1910

Examinateurs de la Thèse :

MM. JEANNENEY, professeur ..... *Président*

GUYOT, professeur ..... *Juges*

FAUGÈRE, agrégé ..... *Juges*

MASSÉ, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly

1937

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1937-1938. — N° 29

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE (HORMONE MALE) ET SON UTILISATION EN GYNÉCOLOGIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 20 décembre 1937

PAR

François-Jean-Henri-Max LERIC

Élève du Service de Santé de la Marine

Né à SAINT-AUBIN-DE-BLAIGNAN (Gironde), le 1er septembre 1910

Examinateurs de la Thèse :

MM. JEANNENEY, professeur ..... *Président*

GUYOT, professeur ..... *Juges.*

FAUGÈRE, agrégé ..... *Juges.*

MASSÉ, agrégé ..... *Juges.*

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, place Saint-Christoly

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. POUSSON, MOURE, RIVIÈRE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT, CHAVANNAZ, PACHON, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	MANDOUL.
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurgicale et gynécologique	GUYOT.	Clinique ophtalmologique	TEULIÈRES
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. infantile et orthopédie	ROCHER.
Pathologie et thérapeutique générales	CARLES.	Clinique méd. des maladies des enfants	CRUCHET.
Clinique d'accouchements	ANDÉRODIAS.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microscopie clinique	DAMADE.	Physique médicale et pharmaceutique	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN	Médec. coloniale et clin. des mal. exotiques	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL.	Clinique des malad. cutanées et syphilitiques	PETGES.
Hygiène	LEURET.	Clinique des maladies des voies urinaires	DUVERGEY
Médecine légale et déontologie	LANDE.	Clinique des malad. nerveuses et mentales	ABADIE.
Electroradiologie et clin. d'électricité médic.	RÉCHOU.	Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérapeutique et climatologie	CREYX.
Pharmacie	VITTE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales). R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles). JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie		Chirurgie générale	LOUBAT.
id.	DUFOUR.	id.	MASSÉ.
Physiologie	N.	id.	DARGET.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	N.
id.	DELMAS-MARSALET.	Obstétrique	RIVIÈRE.
id.	DE GRAILLY.	Ophtalmologie	BEAUVIEUX.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	JOULIA.
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N.
id.	N.	Chimie générale pharmacent. et toxicologie	N.
Chirurgie générale	CHARRIER.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX.	Physique médicale et pharmacent que	AURIAC.
Physiologie	PETITEAU.	Médecine légale	DERVILLÉE.
Médecine opératoire	JEANNENEY.	Urologie	DARGET.
Accouchements	RIVIÈRE.	Botanique	GIRARD.
Pathologie médicale	DELMAS-MARSALET.	Bactériologie	MOUREAU
Puériculture	FAUGÈRE.	Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.
Pharmacie galénique	MESNARD.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS.		

Ophtalmologie ..... MM. CABANNES (en congé).

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. N.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE — A MON PERE

Très faible témoignage de ma profonde affection.

A MA GRAND-MERE — A MON GRAND-PERE

A TOUS LES MIENS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE

A Monsieur le Docteur G. HIRTZ

Il nous a inspiré le sujet de notre thèse, nous a accordé toute sa sympathie et nous a guidé dans nos recherches.

Qu'il trouve ici l'expression de toute notre gratitude et tout notre respectueux attachement à son égard.

A Monsieur le Docteur SERVANTIE

En témoignage de notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée dans la réalisation de cette thèse.

A MES MAITRES DE LA FACULTE

A MES JUGES

A Monsieur le Médecin Général CAZAMIAN

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé de la Marine
et des Troupes coloniales,
Commandeur de la Légion d'honneur,
Officier du Mérite maritime,
Officier de l'Instruction publique.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. JEANNENEY

Chirurgien des Hôpitaux,
Chirurgien adjoint du Centre régional contre le Cancer,
Membre correspondant de l'Académie de Chirurgie,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier de l'Instruction publique.

Qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, et que nous remercions de l'aimable bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

PROPIONATE DE TESTOSTÉRONE

(HORMONE MALE)

ET SON UTILISATION EN GYNÉCOLOGIE

AVANT-PROPOS

Le propionate de testostérone vient d'entrer dans le domaine de la thérapeutique.

De la longue série de travaux qui ont permis cette acquisition de la chimie biologique, ce produit est passé immédiatement dans la thérapeutique humaine et fut essayé non seulement dans les chapitres pathologiques, où sa place semblait marquée à l'avance (par exemple, insuffisance testiculaire), mais encore en médication gynécologique.

C'est son utilisation dans ce domaine que nous avons voulu étudier et expérimenter, modeste contribution à l'étude de ce nouveau dérivé du cholestérol.

A la suite des travaux du Docteur Desmarest et Mme Capitain, nous avons essayé le traitement par le propionate de testostérone dans les affections douloureuses des seins, en particulier dans les mammites chroniques et dans le syndrome appelé souvent mastopathie prémenstruelle.

INTRODUCTION

L'expérimentation fondamentale de toute l'histoire endocrinienne repose sur l'ablation d'un organe (glande à sécrétion interne) que l'on veut étudier et sur l'examen des troubles que cette suppression engendre.

A propos de la gonade masculine, la nature s'est chargée de nous fournir un exemple de castration, non pas chirurgicale, ou médicale (par exemple infectieuse), mais parasitaire : celle des crustacés décapodes sous l'influence d'un parasite.

Avant de donner un aperçu historique des travaux qui ont été faits ces dernières années sur l'endocrinologie testiculaire, nous voulons résumer l'histoire caractéristique de ces crustacés décapodes, qui subissent une *castration parasitaire* au fond de la mer.

En 1886, le physiologiste Giard avait remarqué que, dans certains cas, des crustacés mâles, parasités par des rhizocéphales, deviennent semblables aux femelles. (Notons dès à présent que le phénomène apparaît, quelle que soit la localisation du parasite dans l'organisme de l'animal. C'est ainsi que, l'on trouve ce parasite dans la gonade, cependant son lieu d'élection semble être le tissu musculaire et l'appareil digestif.) Il donne comme exemple le cas du *Sacculina fraissei*, parasite du *Stenorhynchus phalangium*. Les femelles sont infestées plus souvent que les mâles. Les appendices femelles avortent, ceux des mâles prennent l'aspect femelle.

Un autre exemple est celui du *Carcinus mœnas*, parasité par un *Sacculina*. Chez le mâle, la soudure des anneaux 3, 4 et 5 de l'abdomen disparaît et l'abdomen entier s'élargit (caractères femelles).

Les *Eupagurus bernhardus*, porteurs d'*Athelges paguri*,

sont tels que l'abdomen présente des appendices en nombre égal à ceux de la femelle et conformés absolument comme eux, mais toutefois de dimensions un peu réduites. Si l'on ouvre un de ces mâles à pattes abdominales femelles, on trouve le testicule renfermant des spermatophores de taille très inférieure à la moyenne et des spermatozoïdes très imparfaits.

A la suite de ces recherches, dans la thèse de Simone-Mouchet (*Castration parasitaire de quelques pagures*), on relève des conclusions, si intéressantes au point de vue anatomo-physiologie comparée que nous transcrirons intégralement :

1° Tout parasite d'un crustacé décapode détermine, en général, sur son hôte, des phénomènes de castration;

2° Ces phénomènes de castration indirecte sont le résultat de troubles apportés dans le métabolisme de l'hôte par le parasite en question, troubles dus à une inhibition temporaire, éventuellement réversible de la glande génitale;

3° Le métabolisme d'un individu parasité est analogue à celui d'une femelle normale.

4° Comme conséquence directe : Les caractères sexuels externes du crustacé ♂ deviennent analogues à ceux des femelles;

5° Les gonades peuvent devenir stériles; mais aussi des œufs peuvent apparaître dans le testicule du mâle parasité;

6° La disparition du parasite entraîne le retour de l'hôte à l'état primitif normal.

En résumé, par ces exemples, pris dans un embranchement inférieur de la série animale, nous pouvons déjà observer l'importance de cette fonction endocrinienne de la gonade mâle, longtemps ignorée, qui joue un rôle primordial dans la détermination du sexe chez l'être vivant. Elle produit, lorsqu'elle devient anormale, une transformation fondamentale, par féminisation chez le mâle, par masculinisation chez la femelle, soit vers un animal neutre, le castré de toutes les espèces.

HISTORIQUE

L'étude de la glande génitale mâle, au point de vue de sa sécrétion interne, est restée longtemps en retard par rapport aux travaux accomplis dans les autres domaines de l'endocrinologie. Cependant, depuis fort longtemps, elle a intéressé particulièrement les physiologistes. Des revues excellentes ont été écrites par Lipschütz (1924), Pezard (1928), Sand (1926-1932), Moore (1932), etc. De ces études certains ont conclu que la sécrétion interne du testicule devait avoir un effet profond sur la croissance du squelette, sur le tonus musculaire, sur le métabolisme tissulaire, enfin, sur le contrôle des organes sexuels secondaires et, accessoirement, des organes reproducteurs du mâle.

La première et concluante expérimentation fut faite par Berthold, de Gottingue, en 1849, sur de jeunes coqs. On sait que la crête d'un coq perd ses caractères morphologiques, quand l'animal est castré. De même, chez le coq castré dont on coupe la crête, celle-ci ne repousse pas.

Berthold a montré que le développement et la nutrition de la crête étaient sous la dépendance directe d'une sécrétion testiculaire, en greffant à un chapon, dont il avait coupé la crête, des fragments de tissu testiculaire.

Quarante ans plus tard, en 1889, Brown-Sequard rapporte la fatigue physique et intellectuelle de l'âge avancé à la perte de la sécrétion interne du testicule. A l'âge de 72 ans il prépara des extraits frais aqueux et très dilués à partir de testicules de chien ou de cochon d'Inde et les injecta à lui-même (1 cm^3 sous-cutané, irrégulièrement pendant deux semaines). Il constata un remarquable retour de l'endurance physique et intellectuelle et de la fonction intestinale, déficiente depuis quatre semaines.

Citons de même les noms de Fritz Pregl (1896) et Zoltr (1896), qui employèrent des extraits Brown-Séquard glycérinés.

Pezard (1911) produisit la croissance de la crête chez des chapons noirs Orpington en leur injectant, deux fois par semaine, l'extrait obtenu avec 1/10e de testicule de porc cryptorchide. En dépit d'un très petit matériel employé, il importe de noter que la longueur de la période d'injection menait à la croissance et à l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Il est intéressant de noter, au moins à titre historique, la loi du tout ou rien de Pezard :

Un greffon testiculaire pesant moins de 0 g. 40 ne provoque pas le développement des caractères sexuels secondaires. Un greffon de poids supérieur provoque intégralement leur développement. Avec raison, le Professeur Gley conclut que cette loi s'applique uniquement aux greffes et à l'action de l'hormone.

Nous en arrivons maintenant à la notion hormonale et aux travaux si intéressants qui se sont poursuivis ces toutes dernières années. Ce sont les études de Koch, Womack et Gallagher (1930), qui fournirent une méthode quantitative. Ils réussirent à purifier une fraction active lipoïdique, à tel point qu'une dose de 0,01 milligramme par jour, pendant cinq jours, produisit chez des chapons bruns Leghorn une croissance appréciable de la crête.

Ils définirent ainsi « l'unité-chapon comme la somme, injectée journellement pendant cinq jours, qui permet un accroissement en moyenne de 5 millimètres en longueur des crêtes de cinq chapons Leghorn ».

Jusqu'à ces dernières années, on connaissait sans la définir la sécrétion interne des testicules. Depuis longtemps la castration chez les animaux donnait des résultats merveilleux. Chacun de nous sait apprécier la chair tendre du chapon, qui, en quelques mois, a réussi à enrober ses muscles d'une graisse succulente. Le porc castré devient un animal estima-

ble par son poids. Le taureau, animal puissant, possédant au maximum les attributs du mâle, perd par la castration toute sa combativité, mais donne, par cette déchéance, un muscle fort apprécié.

Mais toutes ces connaissances pratiques ne reposaient sur aucune base biologique et scientifique sérieuse.

Il a fallu arriver à ces dix dernières années pour préciser quelle était cette sécrétion interne, pour extraire une ou plusieurs hormones que les biologistes rapportèrent au mâle (« Si l'on avait en premier lieu recherché et dosé la folliculine dans l'urine de l'étalon, on l'aurait appelé hormone mâle »), pour en connaître la formule chimique.

Citons les noms de Koch et Womack (1930), Juhn et Domm (1931), Butenandt (1931), Gallagher et Koch (1929-1934), etc.

Le première source naturelle employée pour extraire l'hormone mâle fut l'urine humaine, et, le premier, Butenandt réussit à extraire une substance qu'il analysa chimiquement et qu'on appela : androstérone.

Gallagher et Koch (1929-1934) se servirent de tissu testiculaire frais de taureau, et, par une méthode différente, arrivèrent à extraire un corps de même formule que le précédent.

Butenandt et Dannenbaum (1934) isolèrent un deuxième corps de l'urine, ayant lui aussi une activité certaine sur la croissance de la crête de chapon : la déshydro-iso-androstérone. Ces travaux si intéressants n'avaient pas de sanction pratique, puisqu'il fallait approximativement 100 litres d'urine pour obtenir une récolte de 20 milligrammes de ces deux substances (au début, le matériel employé avait été de 20.000 litres d'urine); mais ils ont permis par la suite d'arriver à une étude chimique approfondie de ces deux substances et à de nombreux dérivés, qui ont une action plus ou moins énergique sur les tests biologiques d'identification. Ce sont ces substances qui furent appelées androgènes, de par leur activité sur les caractères sexuels secondaires.

Enfin, tout dernièrement, Butenandt et Tscherning, Ruzicka et Tschopp (1934-1935), réussirent à isoler un troisième corps, bien plus actif, « la testostérone », à partir du tissu testiculaire.

Afin de ne pas être incomplet dans l'historique de ces travaux, nous citerons les noms de Frattini et Marino (1930-1932-1935), de Ogata et Hirano (1933-1934), qui, eux aussi, réussirent à isoler ces mêmes substances.

Nous terminerons en rappelant que les laboratoires ont réussi à isoler chimiquement, à synthétiser ce corps, le laboratoire du Professeur Ruzicka de Zurich, de Butenandt en Allemagne, et, en France, le laboratoire du Docteur Roussel, qui réussit à titrer de façon précise et à fabriquer industriellement une hormone mâle, un « ester de la testostérone », le plus actif au point de vue expérimental le « propionate de testostérone ».

Dans ce modeste travail, nous essaierons de résumer nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. En nous servant des données les plus récentes, faites sur ce sujet, nous synthétiserons et grouperons les études des deux Ecoles, qui ont travaillé séparément durant ces années : en Amérique, F. Koch, Gallagher, M. Cullagh, Moore, Price, etc., et, en Europe, Butenandt, Freud, de Jongh, Laqueur, Champy, G. Laroche, Ruzicka, etc.

1° Le rôle de la sécrétion interne des testicules, les troubles apportés par l'arrêt ou le ralentissement de la fonction génitale;

2° Les différentes méthodes biologiques, ou « tests », qui ont été utilisés pour l'identification et le titrage de l'hormone mâle;

3° Les caractères chimiques des différentes substances androgéniques;

4° Les applications thérapeutiques chez la femme.

CHAPITRE PREMIER

FONCTION ENDOCRINE DU TESTICULE TROUBLES DUS A L'INSUFFISANCE OU A LA SUPPRESSION DE CETTE FONCTION

Nous ne nous occuperons pas ici de la fonction externe, spermatogénétique, mais seulement de la sécrétion interne, qui apparaît la première et conditionne l'autre.

Pour bien mettre en relief l'importance de la sécrétion endocrine du testicule, nous allons rappeler le fait expérimental primordial, bien étudié par Pezard.

Après castration, un coq perd sa crête, ses ergots, son plumage chatoyant, cesse de chanter, et perd sa combativité; il devient un animal neutre : le chapon.

En greffant à ce chapon des testicules de coq, Pezard fit réapparaître successivement les attributs du mâle, c'est-à-dire ses caractères sexuels secondaires : rougeur, turgescence de la crête, port altier de la tête, perte de poids par la fonte du tissu adipeux du chapon[1], apparurent ensuite le chant, l'instinct sexuel (parade de l'aile, l'acte de cocher).

Cette expérience démontre d'une façon éclatante que le testicule élabore une substance qui maintient les caractères sexuels mâles et Pezard en tira, en outre, la « loi des seuils différentiels, qui est à la fois une loi de greffe et une loi hormonale, comme nous le verrons plus loin.

Au point de vue histologique, nous allons étudier, d'après les travaux d'Ancel et Bouin, la glande interstitielle du testicule.

Entre les tubes séminifères, se trouve inclus un tissu interstitiel formé :

— d'un feutrage délicat de tissu conjonctif;

— de vaisseaux sanguins, de capillaires lymphatiques élargis en vastes lacunes.

— d'éléments cellulaires variables : fibrocytes, histiocytes et cellules interstitielles, ou « cellules de Leydig », ou cellules diastématiques, les éléments cellulaires sont groupés en traînées et nodules périvasculaires, montrant une grande activité sécrétoire.

Ils rappellent par leur structure celle de toute glande endocrine. La cellule interstitielle (véritable cellule endocrinienne) est un élément de 15 à 20 μ, caractérisé par ses attributs sécrétoires et par la nature lipoïdique des enclaves élaborées.

Chez les animaux mâles à cycle sexuel, par exemple le hérisson, elle peut perdre tout son cytoplasme et devenir semblable à un lymphocyte (hérisson d'hiver), ou quelquefois se charger d'enclaves de déchet, en particulier d' « ester de la cholestérine ».

Dans la cellule de Leydig, chez l'homme, en plus des lipoïdes phosphorés, de graisse neutre, d'éthers de la cholestérine, on met en évidence de longs cristaux nets, appelés cristaux de Reinke.

Expérimentalement, on a élucidé la physiologie de cette glande interstitielle : c'est par l'ante-hypophyse que l'on a pu dernièrement prouver le rôle endocrinien de ces cellules.

Le lobe antérieur de l'hypophyse exerce une action stimulante sur les glandes sexuelles mâles et femelles, par ses hormones, gonado-stimulines A et B (Steinach, Kun, de Fels, etc.). Ces auteurs ont injecté soit un extrait de glande hypophysaire (ante-lobine), soit des extraits placentaires, soit de l'urine de femme gestante, à des mammifères impubères. Ils ont accéléré la différenciation, de ce que l'on appelle en histologie (Ancel et Bouin), la seconde glande interstitielle ou glande de puberté. Ils ont provoqué en même temps le développement prématuré et la mise en marche des organes annexés au tractus génital.

Citons une autre expérimentation de E. Aron. Il a provoqué chez un grand nombre de cobayes adultes une ischémie du testicule en pratiquant la ligature des vaisseaux spermatiques. La plus grande partie de la glande dégénère aussitôt.

Seule, subsiste, une petite masse corticale, irriguée par les artérioles venues du paquet graisseux juxtatesticulaire. Sous l'influence de l'asphyxie (manque d'apport de sang nourricier), toutes les cellules séminales et un grand nombre de cellules de sertoli disparaissent de la zone épargnée. La zone interstitielle subit une hypertrophie considérable, constituant alors la seule partie vitale du testicule. Elle arrive à compenser par son hypertrophie l'apport hormonal, qui, si celui-ci manquait, ferait de l'animal un castré. Or, elle s'avère suffisante pour maintenir dans leur état normal les caractères sexuels secondaires, en particulier, tous les organes annexés au tractus génital. Plus tard cette partie interstitielle dégénère à son tour, et nous nous trouvons en présence d'un animal castré.

Ainsi cette glande interstitielle élabore des produits essentiels, jouant un rôle primordial dans la vie de tout être surtout au moment de sa puberté, puis dans l'âge adulte.

Chez l'homme, les troubles engendrés par l'arrêt de la fonction endocrinienne surviennent avec une intensité égale à celle qui s'observe au cours de l'expérimentation de Pezard sur le chapon. Mais, avant d'aborder ce sujet, nous rappellerons quelques notions touchant l'apparition de l'hormone mâle dans l'organisme et son évolution dans le temps : « La puberté, écrit le Professeur Nobécourt, est une seconde naissance, celle des glandes endocrines. »

L'éclosion des caractères sexuels secondaires, qui conditionne la puberté, entraîne, en effet, chez l'enfant, un changement si profond et si subit qu'on pourrait être tenté de croire à l'avènement d'une fonction nouvelle. Avant la puberté, ces glandes endocrines ne sont pas, selon l'expression même du Professeur Nobécourt, « véritablement inertes, mais plus exactement dans un état de sommeil relatif ».

« La puberté, a dit le Professeur Champy, est quelque chose de mal défini. On ne sait jamais ce dont on parle, quand on emploie ce mot; et c'est préjuger, dit-il, que de parler de puberté avant d'avoir établi quand commence l'activité hormonique. »

Or, pour citer un exemple précis du Professeur Champy et de Mme Kritch, ces deux auteurs ont établi que, chez les oiseaux, c'est la disparition du tissu mucoïde, ou plus exactement de l'œdème qui le caractérise, qui produit les variations de la crête dans la castration. Chez le poussin, ce tissu, qui existe bien avant le développement de la crête, n'apparaît pas, si l'on pratique la castration aussitôt après la naissance; il disparaît chez le jeune poussin dit impubère dès qu'on lui enlève les testicules. Ce fait démontre bien que ces organes ont, dès la naissance, une action hormonale et que l'activité testiculaire commence avant la puberté.

Pour être complet, posons cette question : quand se termine cette fonction endocrinienne ? Avec les travaux du Professeur Busquet, nous rapporterons que les coqs âgés conservent l'instinct sexuel (c'est-à-dire le caractère sexuel secondaire le plus difficile à faire réapparaître après castration) jusqu'à leur mort, quoique ayant perdu leur pouvoir fécondant vers 5 ou 6 ans.

Chez l'homme, l'impuissance des gens âgés n'est pas liée simplement à la sécrétion génitale, mais, comme le fait remarquer le Professeur Busquet, c'est le système d'excrétion qui n'est plus en état de réagir à la stimulation de l'hormone.

Cependant, l'hypofonctionnement de la glande génitale mâle se traduit par un syndrome, donnant naissance à un polymorphisme clinique très varié, mais avec des symptômes constants : retard de la puberté, syndrome adiposo-génital, troubles de la croissance, eunuchisme, troubles sexuels de l'adulte, troubles d'apparence différente, mais d'origine commune.

Cet hypofonctionnement ou la suppression de la fonction

interne du testicule peut avoir des causes multiples : maladies infectieuses, typhoïde, oreillons, blennorragie; la castration chirurgicale double, employée parfois dans le cas d'orchi-épididymite tuberculeuse; des causes accidentelles (castration par traumatismes variés), et, enfin, cause rituelle chez les Skoptzys ou Scopits (secte religieuse). Parfois on ne peut mettre en évidence une étiologie certaine : des auteurs ont pensé à l'hérédo-syphilis (Stevenin et Hutinel). Comme dans presque toutes les endocrinopathies, les troubles d'insuffisance fonctionnelle de la glande génitale sont rarement isolés. Ils occasionnent des réactions variées de la part des autres endocrines, notamment de l'hypophyse, de la thyroïde, et de la surrénale, donnant ainsi naissance à des syndromes pluriglandulaires, dus secondairement à la défaillance du testicule, isolée primitivement.

Au point de vue clinique, les signes de l'insuffisance testiculaire varient selon l'âge du malade et selon l'intensité du trouble fonctionnel.

Le tableau complet de cette insuffisance est fourni par les suites de la castration, d'abord chez l'enfant avant la puberté, ensuite chez l'adulte.

Nous allons donc donner un aperçu clinique assez bref des différents syndromes dus à la suppression ou au ralentissement de la glande interstitielle. Nous pourrons, pour plus de clarté, les classer schématiquement en trois groupes :

1° Syndromes d'anorchidie prépubéraux et postpubéraux;
2° Syndromes d'hypoorchidie;
3° Syndromes d'hyperorchidie.

Le syndrome d'anorchidie prépubérale est rencontré chez de tout jeunes enfants castrés (castration bilatérale accidentelle ou chirurgicale, par exemple). Ces enfants grandissent plus rapidement que les adolescents de même âge. L'élévation de leur taille n'est nullement due au développement exagéré du tronc, mais à l'allongement des membres infé-

rieurs. « Les Eunuques, dit-on, sont des échassiers. » (Gigantisme des castrats.) Tous les os longs subissent un accroissement en longueur : fémur, humérus, tibia et péroné, radius et cubitus, carpe et doigts, tarse et orteils. Et cet allongement est dû à un retard de soudures des extrémités (rôle du cartilage de conjugaison), comme le démontrent la radiographie et l'anatomo-pathologie. Une adiposité généralisée envahit tout le corps du castré, avec une abondance plus marquée aux hanches et au bassin.

Enfin, les caractères sexuels secondaires n'apparaissent pas : la figure est poupine, avec un léger duvet au-dessus des lèvres. Les aisselles, le pubis, tout le corps, restent glabres. La voix garde son caractère infantile.

Devant ces signes, on a dit que les eunuques prenaient un type féminisé; c'est une interprétation inexacte. Ils conservent le type infantile, ou mieux l'état d'intersexualité de l'enfant.

Forel n'a-t-il pas dit, dans un langage imagé, que « l'eunuque n'est pas plus une femme que le bœuf est une vache ».

Quand nous voyons un castré jeune par anorchidie postopératoire, les organes génitaux externes restent incomplètement développés.

Enfin, citons un dernier signe, mais inconstant, la gynécomastie bilatérale, c'est-à-dire le gonflement anormal de la glande mammaire. Quelle est l'évolution ultérieure de ces signes chez le castré ? L'adiposité se développe, se généralise, son corps ne présente plus aucune saillie. Ses muscles sont peu visibles et sont mous, les membres sont grêles. Au contraire l'abdomen et les seins deviennent de plus en plus saillants.

Une particularité est intéressante à signaler : la distance bitrochantérienne dépasse le diamètre biacromial (de 4 à 6 centimètres). Le bassin est large. Nous ne pouvons cependant pas dire que cet individu se soit féminisé : il a subi seulement une transformation intermédiaire. Quelques troubles sympathiques viennent se surajouter : bouffées de cha-

leur, tendance aux nausées, dermographisme, etc. Enfin, n'oublions pas les modifications du psychisme chez ces individus : ils sont apathiques, couards, et puérils.

L'anorchidie postpubérale, et surtout l'hypoorchidie sont plus fréquentes : elles possèdent un tableau clinique beaucoup moins riche. La tendance à l'adiposité, la chute du système pileux, et le ralentissement de la fonction génésique attirent l'attention vers une perturbation dans la sécrétion interne.

L'hypoorchidie doit être étudiée dans trois périodes de la vie d'un individu. Dans la première enfance, elle sera liée à la cryptorchidie double (trouble de la migration des testicules). Les caractères sexuels secondaires se dessinent mal, ce sont des enfants en général grands, gras. La peau du visage reste glabre, empâtée, la voix est grêle. En général, dans le liquide spermatique, on observe une azoospermie.

L'hypoorchidie peut être liée à la période pubérale. Nous nous trouvons en présence d'enfants de 20 à 25 ans à hérédité chargée (syphilis et surtout tuberculeuse). On a parlé depuis longtemps de ce syndrome de la vie génitale et on l'a nommé infantilisme type Lorrain.

Ce sont des sujets maigres, grands. Les mains restent froides, violacées, souvent l'acrocyanose des membres inférieurs est observée. La marche, la course, les fatiguent facilement. Ils transpirent abondamment. Cet infantilisme type Lorrain, purement d'origine testiculaire, n'est pas le syndrome pluriglandulaire thyro-génital avec myxœdème plus ou moins accentué. Les deux ont une pathogénie identique, hérédo-tuberculeuse.

L'hypoorchidie de l'âge critique se voit entre 50 et 60 ans. Elle est caractérisée par une diminution progressive de la puissance génitale. Rappelons que, dans cette impuissance, le facteur psychique joue le rôle primordial, à l'encontre des autres impuissances, dues à une inhibition des centres spinaux, que l'on rencontre, par exemple, dans le tabes et les myélites aiguës ou subaiguës. Aussi toute hormonothérapie

mâle sera sans résultat positif si l'on ne tient pas compte de ce facteur. L'impuissant consultera plus souvent le psychiatre que le spécialiste d'endocrinologie, car les troubles psychiques, chez ces malades, seront au premier plan. Nous pourrons observer un changement de caractère chez des hommes bien équilibrés jusqu'à cette époque de leur vie, du nervosisme, de l'irritabilité, une volonté émoussée quelquefois, enfin, de véritables psychoses à type mélancolique ou plus rarement à type de délire de jalousie.

Les signes secondaires et inconstants de ce ralentissement de la fonction endocrinienne à l'âge adulte sont variables, la fatigabilité physique et intellectuelle, une adiposité discrète, liée à des troubles vaso-moteurs, une hypertension permanente ou passagère.

A l'inverse de ces syndromes d'hypoactivité du testicule endocrine, l'hyperorchidie a été bien décrite par Carnot et Beauffle, qui donnent des signes morphologiques frappants : la taille petite, le tronc large, les membres trapus et courts, l'hyperpilosité excessive (ce sont des velus, a-t-on dit). L'hyperactivité physique, psychique, l'hypercombativité, sont de règle chez ces hommes à fonctionnement génital exagéré.

Cet aperçu expérimental, histologique et clinique nous permet déjà de conclure que le testicule, glande à sécrétion interne, joue un rôle primordial dans l'organisme de tout être. Longtemps cette sécrétion interne fut ignorée, ou, plus exactement, laissée sur un plan secondaire.

L'expérimentation, la chimie biologique, vont résoudre cette question : Quelle est ou quelles sont les substances, sécrétées par cette glande endocrine, qui provoquent par leur absence des troubles aussi importants chez un individu mâle ?

CHAPITRE II

DIFFERENTES METHODES BIOLOGIQUES OU TESTS, UTILISES QUANT A L'IDENTIFICATION ET AU TITRAGE DE L'HORMONE MALE RELATIONS HYPOPHYSO-TESTICULAIRES

Dans ce long chapitre — un des plus importants de notre thèse — nous allons donner un aperçu des différentes méthodes que les auteurs ont employées pour mettre en évidence ou pour titrer les « substances androgènes ». Nous aurions bien voulu, par nous-même, essayer quelques tests biologiques, mais il faut, pour mettre une de ces méthodes au point, un matériel que, seuls, les laboratoires, qui ont travaillé ces questions durant ces dernières années, possèdent, pouvant ainsi fournir une expérimentation précise et valable du point de vue scientifique.

Les premiers tests biologiques n'ont eu qu'une valeur qualitative, mais ils ont permis la connaissance et l'identification du matériel œstrogène et endrogène :

— Tests de la naissance de la crête du chapon;
— Tests de la motilité des spermatozoïdes;
— Réactions de la prostate et des vésicules séminales;
— Réactions des organes sexuels accessoires;
— Autres réactions biologiques secondaires sur les animaux.

Ces tests ont été étudiés dans les laboratoires et prirent par la suite une valeur quantitative, ce qui permit de doser

l'activité des produits, au fur et à mesure de leurs découvertes. Nous terminerons ce chapitre par les relations hypophyso-testiculaires, l'histologie différente de l'ante-hypophyse normale et d'un être castré et les réactions de cette ante-hypophyse, devenue pathologique par la castration à certaines substances telles que la folliculine, la testostérone.

Test de la croissance de la crête du chapon.

Le premier test date des expériences de Berthold (1849), qui montra que les crêtes et barbes amputées dès la castration à des chapons furent régénérées par des transplantations de greffes. Walker, en 1908, produisit la croissance des crêtes chez de jeunes poules normales par l'injection répétée d'un extrait salé, obtenu avec des testicules de jeune coq.

Pézard, pour sa méthode (1911), utilisa des chapons noirs Orpington. Il leur injecta deux fois par semaine, pendant une période de cinq mois, l'extrait obtenu avec un dixième de testicule de porc cryptorchide.

Toutes ces études étaient intéressantes au point de vue biologique, puisqu'elles montraient qu'il existait dans le testicule une ou plusieurs substances qui faisaient apparaître les attributs mâles chez des animaux rendus neutres par la castration. Mais elles n'avaient qu'une valeur qualitative et tout à fait limitée à cause du facteur temps.

La première méthode quantitative fut décrite par Gallagher et Koch (1929) : elle était basée sur la dose minima nécessaire pour produire une croissance appréciable de la crête en cinq jours. Ils réussirent à purifier une fraction lipoïdique active, telle que une dose de 0,1 milligramme par jour pendant cinq jours produisît chez les chapons bruns Leghorn une croissance de la crête mesurée au planimètre.

Nous allons reproduire deux expérimentations précises : la première faite avec un produit obtenu par concentration de l'urine humaine; la deuxième avec l'acétate de testostérone.

Première expérimentation.

Pendant une période de vingt-neuf jours, on injecte à un chapon une dose quotidienne de 1 cc., qui correspond à 600 cm³ d'urine humaine. On obtient une croissance de + 23 mm. 5 en vingt jours, puis stabilisation de neuf jours avec une croissance de 1 mm. 5.

Dose doublée : nouvelle croissance. Dose 3 cc. : après une reprise de croissance un palier (0 mm. pendant huit jours). Dose 5 cc. : croissance de 8 millimètres en quinze jours.

D'une crête de 80 millimètres de longueur après la castration, on avait obtenu comme résultat une croissance de crête très appréciable : L = 150 mm. Après ce résultat, on cessa les injections, la régression a commencé.

Deuxième expérimentation.

La substance employée a été l'acétate de testostérone, l'ester supposé à ce moment le plus actif. A la dose journalière de 1 milligramme en solution huileuse (1 cc., on obtient des résultats appréciables et rapides.

Le chapon pesait en moyenne 3 kg. 05, et avait une longueur de crête de 60 millimètres. C'étaient des coqs Leghorn blancs, âgés de 4 ans et chaponnés depuis trois ans.

A la suite des injections quotidiennes, on observa l'apparition des caractères sexuels secondaires, propres à cette espèce, dans l'ordre fixé par la loi des seuils différentiels de Pézard.

1° Crête rouge, puis turgescente, augmentant de longueur rapidement;

2° Port altier du coq, perte de poids (par fonte du tissu adipeux du chapon);

3° Chant, instinct sexuel (combativité, parade de l'aile, l'acte de cocher).

Après quinze jours de traitement, l'acétate de testostérone avait été capable de restituer à cet animal neutre l'intégralité de ses caractères sexuels secondaires, disparus à la suite

de la castration. La longueur de la crête était de 110 millimètres, et le poids de l'animal de 2 kg. 820.

Test de la motilité des spermatozoïdes.

Ce test fut étudié par Benoît en 1925, par Moore et Mac Gee en 1928, Moore et Gallagher en 1930. En relation avec ce test, il est intéressant de noter que Stigler (1918) considérait l'épididyme comme contenant une substance favorable à la vitalité, à la motilité et à la maturité des spermatozoïdes.

Ce test fut établi sur des *cochons d'Inde* castrés, mais dont les épididymes étaient laissés intacts dans le scrotum. Un lot de cobayes fut traité et comparé à un autre lot non traité. Les substances employées furent, au début, des fractions lipoïdiques fraîches de testicules de taureau (Mac Gee), puis on employa l'androstérone (100 γ équivalant à 1 unité internationale, injectée journellement). La motilité des spermatozoïdes fut conservée pendant trente-cinq jours. Ce test n'avait pourtant qu'une valeur de curiosité, car le facteur temps était trop long, et il y avait des résultats négatifs, rapportés en nombre aussi important que les résultats positifs.

Tests biologiques sur la prostate et les vésicules séminales.

a) Réactions de la prostate.

Ce test fut d'abord développé sur des bases histologiques par Moore et Gallagher.

Price et Moore (1929-1930). Ceux-ci démontrèrent qu'une prostate de rat parfaitement normale pouvait se régénérer en vingt jours quoique l'animal fût castré depuis quatre-vingts à quatre-vingt-cinq jours. Par les réactions cytologiques, Moore et Gallagher ont trouvé que ce test était sensible et qu'il ne fallait que 2 à 3 unités-chapons (en tant que concentration de tissu testiculaire), injectées journellement pendant vingt jours, pour obtenir une cytologie normale. Hansen (en 1932) essaya d'établir la valeur quantitative du test cytologique et ramena la période d'injections

à dix jours. Cependant cette méthode fut abandonnée à cause des variations avec chaque animal et à cause du retard dû à la technique histologique.

Une technique nouvelle fut employée, moins scientifique peut-être mais beaucoup plus facile et très intéressante, en ce sens qu'elle a donné des résultats très précis.

Elle est basée sur les mesures (mesures et surtout sur le poids de la prostate) (Koscinchevsky et ses collaborateurs) (1932-1933-1935). Un rat entier a été servi de rats castrés depuis au moins trois jours. Des injections sont faites deux fois par jour pendant 7 jours.

Pour des doses de 200-150-100 et 900 γ d'androstérone, Koscinchevsky a observé des accroissements en poids de la prostate de 45, 38, 47 et 5 milligrammes pour un poids d'entre 12 milligrammes à l'état normal. L'unité-rat est environ la somme nécessaire pour produire un accroissement de 40 p. 100 du poids de la prostate comparée avec des rats castrés non traités. »

Callow-Phil et Dennesby ont publié des résultats très précis obtenus avec l'androstérone sur la prostate et les vésicules séminales. Ils avaient conclu de leurs expériences que l'androstérone n'était pas l'hormone mâle véritable, mais pouvait remplacer le secteur testiculaire. Ils émettaient l'hypothèse que l'androstérone ressemblait à l'hormone mâle

Tableau publié par Callow-Phil et Dennesby.

Dose quotidienne	Nombre de jours	Nombre des Ovariectomisées	Poids moyen en mg. Prostate	Vésicules séminales
Animal-contrôle			16 mg.	4 mg.
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
2,0 d'androstérone in oil	10	100	112	32
2,0 d'androstérone in oil	10	200	129	26
2,0 d'androstérone in alcohol	10	200	170	56
1,25 androdiol in oil	10	75	63	22
2,5 androdiol in oil	10	150	82	22
5 androdiol in oil	10	300	129	101
5 androdiol in oil	20	600	389	253
1,5 benzoate d'androstérone in oil	10	600	17	5

b) Réactions des vésicules séminales.

Des expériences furent faites par de nombreux auteurs sur les vésicules séminales seules : Korenchevsky (1931-1934-1935), Ogata et Hirano (1934), enfin, Tschopp (1935), qui fit des expériences avec l'androstérone et la folliculine (Crystalline Theelin); celle-ci donnait des poids plus élevés des vésicules séminales que l'androstérone.

Nous terminerons ce chapitre en parlant de l'action de substance œstrogène, par exemple, la folliculine, qui stimule la croissance de la musculature, de la vésicule séminale (Freud), qui produit de l'épithélium stratifié à l'orifice des conduits venant de la prostate et des vésicules séminales (David, Freud, de Jongh, 1934).

« Ces observations menèrent Laqueur et de Jongh (1935), à considérer l'hypertrophie prostatique comme due à une balance déséquilibrée des hormones mâles et femelles. Par suite, l'hormone mâle contrarierait cette action. De Jongh a démontré ceci en partie expérimentalement en accroissant la dose d'hormone mâle, et en diminuant la dose de Theelin. »

Réactions des organes sexuels accessoires des mammifères à l'hormone mâle.

L'histologie normale du vas deferens et de la glande de Cooper a été régénérée chez le rat castré par des concentrations d'hormone ♂ Heller, 1930, 1932). Ces réactions exigent 0,4 à 1 unité-chapon par jour pendant vingt jours comme test minimum. Un nouveau test fut étudié par Moore et Gallagher (1930). C'est le procédé d'éjaculation électrique de Batelli (1922). La dose minima nécessaire pour produire une éjaculation positive est de l'ordre de 1.7 à 3 unités-chapon.

Le poids du pénis chez le rat castré suit une courbe identique à celle obtenue avec les réactions sur la prostate et les vésicules séminales (Korenchevsky). De même pour les glan

des préputiales et péri-urétérales, etc. Ces méthodes sont d'un ordre tout à fait secondaire et n'ont qu'un intérêt historique.

Réactions biologiques secondaires.

Keck (1932-1933) et Witochi (1936) ont démontré que la pigmentation du bec de moineau anglais est contrôlée par l'hormone mâle. Ils ont montré que la pigmentation normale peut être restaurée sur le bec du moineau anglais castré en dix à vingt jours par l'injection quotidienne de 0,6 à 1,5 unité-chapon.

— Glaser et Hempel (1931-1932) produisent la robe nuptiale sur la carpe castrée « *Cyprinus Amarus* » ou l'autre espèce « *Rhodus Amarus* » par l'emploi de substances androgènes. Véritable critérium pour l'hormone mâle, disent-ils. « Une unité-poisson est la somme minima de substance nécessaire pour produire la pigmentation du mariage, sur trois ou quatre poissons de même poids en six ou sept heures après une injection intramusculaire. »

— Enfin, Beaume et Falk ont donné un test très sensible : ils ont essayé sur le triton crêté un extrait orchitique, obtenu par le broyage de testicules de bélier dans du sérum physiologique, et injecté tel quel.

Le triton crêté possède les caractéristiques les plus frappantes dans la période d'activité sexuelle :

Parure nuptiale. Développement considérable de la crête. Turgescence du cloaque. Enroulement de la queue sur elle-même.

Tous ces caractères sexuels secondaires disparaissent par la castration du triton crêté, castration obtenue en le soumettant à un jeune prolongé durant la période d'élaboration des produits sexuels : juillet-août-septembre (Champy). L'injection sous-cutanée de 1 cm^3 de cet extrait pendant plusieurs jours fait apparaître les tests d'activité sexuelle, avec augmentation de poids et de la motilité de l'animal.

*
* *

Nous terminerons cet exposé des tests d'identification en résumant deux tests très récents, que l'on pourra utiliser dans les laboratoires en vue *d'un titrage et d'une identification de l'hormone mâle dans les urines :*

— Test du poussin de cinq jours;
— Test à la colchicine.

Utilisation de la crête du poussin comme test de l'hormone mâle.

par R. T. Frank et E. Klempsur.

Des poussins Leghorn blancs de six jours, par groupe de 10, sont traités, une fois par jour, avec des quantités connues d'hormone mâle, dissoute dans 0 cm³ d'huile de sésame. L'injection de l'huile se fait à l'aide d'une aiguille adjointe à une seringue à tuberculine, et l'on injecte 1/20e de centimètre cube de chaque côté de la base de la crête. Continuer ce traitement pendant dix jours; tuer le poussin le jour suivant, soit le dix-septième jour, au chloroforme.

Aussitôt après la mort, le poussin est pesé. La crête est maintenant enlevée en faisant des incisions latérales au bistouri à la base de la crête jusqu'au crâne. Peser au milligramme immédiatement pour éviter la dessiccation. Noter le poids du poussin, le poids de la crête et le sexe. Le poids moyen de chaque groupe de 10 est rapporté sur un graphique...

L'hormone mâle extraite de l'urine par la méthode de Gallagher, Koch et Dofmann, fournit une nette réaction (méthode à peu près identique à celle de Butenandt et Tscherning. Les Américains partent de l'urine humaine, acidifient [Hcl], traitent au benzène, puis éther. On a un résidu qui va être traité avec de l'éthane à 70 p. 100, puis avec une solution de méthane à 50 p. 100). Dernier traitement avec tétrachlorure de carbone et distillation. Résidu obtenu : androstérone. 1 unité-chapon-standard = 150 ou 160 γ = 1,5 à 1,6 U. I.

Test rapide de l'hormone masculine :
Mitoses dans la Genitalia accessoire des mâles châtrés,

par Thales Martins.

On injecte d'abord l'hormone ou l'extrait qu'on veut étudier; quatorze heures après, on fait une injection de colchicine; dix heures après cette dernière injection, on procède à l'autopsie ou à la biopsie de l'animal, et on prélève les vésicules séminales et la prostate, qui sont fixées, coupées et colorées en suivant les manipulations histologiques habituelles.

Chez l'animal châtré, auquel on a injecté seulement de la colchicine, les mitoses sont pratiquement inexistantes. Chez les animaux auxquels on a injecté seulement de l'hormone testiculaire, il y a quelques mitoses. Chez ceux auxquels on a injecté d'abord de l'hormone testiculaire, et ensuite de la colchicine, les caryocineses dominent d'une manière imposante. Il n'y a pas de confusion possible entre positif et négatif.

Thales Martins a utilisé, dans ses recherches, l'androstérone et la testostérone à dose de 0 mg. 1 à 5 milligrammes : une injection unique dans une solution huileuse. A ces doses, les effets sont fortement positifs.

Les animaux utilisés : des rates de 80 à 100 grammes ou des souris de 14 à 18 grammes. Ces animaux doivent être châtrés une semaine au moins avant la réalisation du test. Doses de colchicine : de 2 à 3 milligrammes par kilogramme pour les rats; et de 0,025 à 0,1 milligramme pour une souris de 14 à 18 grammes.

La prostate est plus sensible que les vésicules séminales, aussi doit-on lui donner la préférence parce que son seuil de réaction est plus bas.

La testostérone a une action beaucoup plus énergique que l'androstérone, ce qui concorde avec les effets déjà démontrés par d'autres tests.

Les résultats obtenus en vingt-quatre heures, à l'aide de

ce test, sont d'une telle netteté, dit Th. Martin, que le temps pourra être réduit à quinze, ou même dix heures, tout en permettant d'obtenir des différences bien nettes entre positif et négatif.

Relations hypophyso-testiculaires.

Après les travaux de Cushing, l'hypophyse apparaît comme la glande maîtresse de l'organisme, clef de voûte du système endocrinien; de plus, l'hypohyse ne se contente pas d'élaborer des sécrétions hémocrines, elle a également une sécrétion neurocrine, destinée à freiner ou à stimuler les centres végétatifs du mésencéphale.

L'histo-pathologie de cette glande l'a divisée en trois systèmes endocriniens plus ou moins bien individualisés : lobe antérieur, lobe intermédiaire et lobe postérieur.

Seul le lobe antérieur, ou antéhypophysaire, nous intéresse, ainsi que ses rapports avec le sympathique cervical et le mésencéphale.

Bien connues aujourd'hui, ses fonctions physiologiques nous permettent de dire : lobe antérieur et croissance, lobe antérieur et glandes génitales féminines, lobe antérieur et glandes endocrines : hypophyse et thyroïde, hypophyse et ovaires, hypophyse et surrénales — et parathyroïdes, — hypophyse et testicule. Enfin anté-hypophyse, glande endocrine autonome, jouent un rôle endocrinien prépondérant : centre du sommeil, Métabolisme des protides, des hydrates de C, etc.

Il est aujourd'hui un fait certain qui domine tout : c'est que l'hypophyse est la grande régulatrice du système endocrinien.

S'il existe une hormone stimulante pour chaque glande, il faut admettre qu'un trouble dans la sécrétion de cette hormone détermine un bouleversement structural de l'hypophyse et une modification de l'équilibre des endocrino-stimulines.

Si, au contraire, il n'existe qu'une seule hormone douée d'une activité endocrino-stimulante générale, il faut admettre que l'hypophyse réagit de façon globale à la diminution ou à l'augmentation de l'une quelconque des sécrétions endocrines par l'augmentation ou la diminution de l'endocrino-stimuline.

Il en résulterait que l'insuffisance primitive d'une quelconque des glandes endocrines déterminerait toujours l'hyperactivité des autres; une hyperfonction primitive, toujours une insuffisance secondaire du reste du système endocrinien.

Des études nombreuses, tant au point de vue clinique qu'au point de vue expérimental (les premières furent de Biedl, 1913, et Lehman, 1927) ont établi que la « gonadectomie » sur les deux sexes conduit à l'hypertrophie, associée avec des changements histologiques caractéristiques, sur le lobe antérieur et avec altération de l'activité physiologique.

Histologiquement, on observe chez le castré mâle ou femelle une augmentation des cellules basophiles en dimensions et en nombre; celles-ci subissent une transformation vacuolaire, en même temps qu'apparaît une cellule typique, en forme de cercle (Signet-ring), cellule dite de castration. En même temps, l'activité physiologique est troublée : la sécrétion des hormones gonadotropes est augmentée, ainsi qu'il est démontré par les expériences suivantes :

1° Implantation de l'hypophyse sur les animaux normaux impubères;

2° Concentration plus élevée des substances gonadotropes dans l'urine de certaines espèces après castration;

3° Etudes de parabiose sur des rats et souris gonadectomisés, réunis avec des animaux de sexe différent, ce qui permet d'observer des changements dans les gonades du mâle normal et dans les organes sexuels accessoires des deux animaux.

Il apparaît donc que le lobe antérieur de l'hypophyse est sous le contrôle des hormones sexuelles, après avoir lui-

même contrôlé chez l'animal parfaitement normal les glandes sexuelles mâles ou femelles, depuis la naissance jusqu'à la fin de la vie fonctionnelle de ces glandes.

Effets des extraits mâles sur l'histologie du lobe antérieur de l'hypophyse chez le castré.

Fischera, en 1905, le premier, employa des extraits testiculaires de jeune coq chez le chapon castré depuis vingt à vingt cinq jours. Il émit la prétention que dix à quinze jours après la première ou deuxième injection l'histologie de l'hypophyse était redevenue normale.

Lehmann (1927-1928), par le contrôle histologique sur des coupes sériées d'hypophyse antérieure chez des rats gonadectomisés, observa que les hypophyses du mâle castré sont corrigées par des greffes ou des extraits de tissu testiculaire, mais non par des greffes ou extraits d'ovaire. Il a conclu que l'hypophyse antérieure possédait une spécificité sexuelle marquée.

Dans un deuxième rapport, il ne trouva aucune différence sexuelle dans le traitement avec des injections d'extrait placentaire ou de tissu placentaire, et il concluait que le placenta contenait des hormones mâles et femelles.

Mac Cullagh (1932) établit que les doses de tissu testiculaire ou de concentration d'hormone à partir de l'urine (fraction lipide), qui corrigent les changements dus à la castration, dans les organes sexuels accessoires, ne préviennent pas l'apparition des cellules de castration dans l'hypophyse antérieure, mais que les extraits aqueux, obtenus à partir de beaucoup moins de tissu testiculaire, corrigent les changements hypohysaires.

En résumé, on sait qu'après la castration, on constate des altérations macroscopiques et microscopiques dans le lobe antérieur de l'hypophyse : « Apparition chez tout castré de cellules de castration en forme d'anneau de Schleidt, qui proviennent des cellules basophiles » (travaux de Lehmann, Schleidt, Fischera).

Nous allons donner quelques expériences, qui éclairent ces rapports entre la préhypophyse et les gonades femelles et mâles. Mais on n'en est encore qu'aux hypothèses plus ou moins probantes.

Expériences de Martins et Rocha.

Ces deux auteurs ont castré six rats pesant 45 à 65 grammes (3 mâles et 3 femelles), huit jours après greffes sur le rein (technique de Lipschütz).

Constatations.

1° Chez une femelle ayant subi une greffe d'ovaire, l'hypophyse est normale; la greffe s'est bien développée avec des follicules mûrs et présence de corps jaune-œstrus.

2° Chez une femelle, ayant subi une greffe testiculaire, l'hypohyse contient de nombreuses cellules de castration; la greffe a parfaitement pris, l'épithélium séminal est dégénéré.

3° Chez un mâle ayant subi une greffe d'ovaire, l'hypophyse contient de nombreuses cellules de castration. La greffe présente de grands follicules et pas de corps jaunes.

Chez les deux castrats-témoins, l'hypophyse renferme de nombreuses cellules de castration.

Avec une autre série de rats en tous points semblable à la précédente, le résultat fut identique.

Dans la cryptorchidie et la vaso-ligature chez le mâle, l'hypophyse présente les mêmes altérations qui suivent une castration totale, chirurgicale.

Avec l'implantation de testicules sur le mâle castré, il y a retour de l'hypophyse à l'état normal; de même après l'injection d'extraits aqueux orchitiques.

Thales Martins et A. Rocha ont fait de nouvelles expériences afin de démontrer d'une façon plus précise cette relation testiculo-hypophysaire (expériences de parabiose).

Lorsqu'un animal castré est uni en parabiose à un animal normal, les hormones anté-hypophysaires (gonadotropes)

passent du premier animal au deuxième et provoquent dans les gonades de celui-ci des modifications caractéristiques :

Deux interprétations peuvent être envisagées :

1° Accumulation de ces hormones par absence des organes qui les fixent normalement, c'est-à-dire les gonades;

2° Hyperfonctionnement de l'anté-hypophyse par ablation d'organes qui règlent normalement le fonctionnement de cet organe (Kallas et Martins).

Démonstration directe :

En injectant des extraits contenant de la folliculine à la femelle castrée mise en parabiose (par cœlio-anastomose) avec une femelle normale, Kallas réussit à empêcher la puberté précoce de celle-ci.

Dans les paires constituées par un mâle castré et une femelle normale, ce traitement demeurait inactif.

Les expériences de parabiose, que nous ne transcrirons pas, étaient faites ainsi :

Groupe I : Implantation sur le sujet castré de tissu testiculaire de rat infantile — paires constituées par 2 femelles, et 1 femelle et 1 mâle castré. Chez la femelle, puberté.

Groupe II : Implantation de testicules de rat adulte. Chez les femelles : rien; puberté normale.

Altérations histologiques :

Lésions de l'antéhypophyse : Chez les mâles castrés sans implantation de testicule;

Chez les femelles castrées avec ou sans implantation de testicule;

Hypophyse normale : Chez les mâles implantés avec du matériel testiculaire.

Conclusions :

Dans le testicule, il existe une hormone qui règle indirectement ou directement le fonctionnement de la préhypophyse.

Le testicule infantile sécrète déjà cette hormone.

Cette hormone possède une spécificité liée au sexe, tout au moins dans certaines limites quantitatives.

Nous allons rapporter quelques données, montrant la neutralisation de la préhypophyse par castration chez le rat (Lipschütz et Villagran) et la féminisation de cette glande par injection de folliculine (Alexandre Lipschütz, Luisa Palacios et Juan Akel).

Normalement, la préhypophyse femelle est au moins 20 p. 100 plus forte que celle du mâle.

En poids : préhypophyse mâle = 5 mg.; préhypophyse femelle : 6 mg. 1.

Castration chez le mâle : Poids de l'hypophyse : ↗ tendance à la neutralisation.

Castration chez la femelle : pas de changement de poids.

Cette neutralisation est en somme comparable à celle du plumage des gallinacés.

Chez le rat mâle folliculinisé, il y a augmentation de poids de l'anté-hypophyse. N'est-ce pas un signe de castration, dans ce sens que la folliculine aurait supprimé l'action endocrine du testicule (vésicules séminales devenues plus petites que normalement). Cependant la pré-hypophyse ne présente pas de signe de castration (elle ne possède pas les facultés gonadotropes du mâle castré, mais celle de la femelle normale).

En résumé, il y a féminisation de la préhypophyse dans ses facultés gonadotropiques et dans son poids par injection de folliculine, indirectement par l'intermédiaire de substances autolytiques qui émaneraient des tubes séminifères à spermatogénèse troublée par la folliculine.

Les gonades chez le rat agissent dans le sens suivant :

1° Le testicule déprime le poids préhypophysaire neutre d'environ 60 p. 100, n'influence pas le quotient lutéinique.

2° L'ovaire, en dehors de la gravidité, n'a que très peu d'influence sur le poids neutre, mais déprime le quotient lutéinique.

Enfin nous terminerons ce chapitre par un aperçu très rapide sur les relations de toute la glande hypophysaire (lobe post., pars intermedia et anté-hypophyse) avec l'hypothalamus et le sympathique (travaux de Roussy et Mosinger, Collin et Hennequin).

D'après Hennequin et Collin, la glande pituitaire est en entier sous la dépendance des influx sympathiques et hypothalamiques.

Chez le lapin, la gangliectomie cervicale supérieure entraîne après une phase de cyanophilie et d'excrétion massive des produits hypophysaires un virage chromophobe de la glande, qui est suivi d'une régénération des cellules chromophiles, puis d'une nouvelle phase de cyanophilie et d'excrétion. L'ablation double et contrôlée des deux ganglions cervicaux supérieurs paraît dont constituer une méthode expérimentale, permettant de provoquer un trouble défini du fonctionnement hypophysaire et d'étudier ses répercussions sur tout l'appareil endocrinien.

L'excitation du ganglion provoque la sécrétion intra-cellulaire, autrement dit la mise en charge, des éléments glandulaires de la pré-hypophyse et du lobe intermédiaire.

L'hypothalamus est sous l'influence directe de l'hypophyse grâce au processus de neurocrinie hypophyso-hypothalamique. Par l'extirpation du ganglion cervical supérieur chez le chien, on se trouve en présence de modifications neuronales d'hyperneurocrinie : processus d'excrétion massive dans toutes les parties de la glande pituitaire et l'hypothalamus.

Ce sont de toutes ces relations testiculo-hypophysaires, en rapport aussi avec le sympathique cervical, encore un peu vagues, qu'on a essayé de rechercher les bases d'indications

de l'hormonothérapie (Hollbeg, *Klinische Wochenschr.*, 1937; Moricaud, *Annales de biologie-thérapie*).

1° La castration entraîne une modification de l'état du tissu anté-hypophysaire.

2° L'ablation du ganglion cervical supérieur entraîne l'hyperneurocrinie hypophyso-hyperthalamique et modifie l'état anté-hypophysaire (Roussy et Mosinger, Collin et Hennequin).

3° L'excitation du ganglion cervical supérieur provoque la sécrétion anté-hypophysaire (l'ovulation ainsi conditionnée).

4° Chez la femelle castrée, l'injection de folliculine ramène un aspect normal du tissu anté-hypophysaire.

5° L'injection d'acétate de testostérone chez la femelle castrée a sur l'anté-hypophyse une action analogue à celle de la folliculine.

On peut admettre, comme l'écrivent P. Mocquot et M. Moricaud, que chez la femme castrée l'acétate de testostérone modifie le système ganglion cervical supérieur — anté-hypophyse. Il est possible de penser que l'action hormonale porte directement sur le ganglion cervical. Chez la femme castrée, les troubles neuro-végétatifs (par exemple bouffées de chaleur, tachycardie, etc.), traduisent un déséquilibre fonctionnel, unissant le ganglion cervical supérieur et l'anté-hypophyse.

CHAPITRE III

CHIMIE DES HORMONES SEXUELLES MALES

Comme il a été indiqué plus haut, Gallagher et Koch (1929), mettant à profit les résultats acquis antérieurement par Pezard, ont indiqué une méthode d'essai physiologique convenable pour l'étude de l'hormone testiculaire. Cette technique, perfectionnée par Freud, de Fremery et Laqueur, consiste à mesurer par la méthode planimétrique, sur la reproduction photographique de l'ombre, l'accroissement de la crête de chapon soumis à l'action des produits actifs.

« L'unité-coq est la quantité de substance active qui, administrée selon une technique convenable à une série de chapons, produit chez ceux-ci une augmentation moyenne de la surface égale à 20 p. 100 pour un résultat positif sur plus de 50 p. 100 de chapons. »

Armé de cette technique, Butenandt arrive à isoler, en 1931, de l'urine de l'homme un corps cristallisé, actif sur la crête du chapon et qu'il appela androstérone. L'ayant purifié davantage en 1934, cet auteur lui assigne la formule globale : $C^{19}H^{30}O^{2}$. En ce qui concerne sa constitution, Butenandt a pu montrer par la préparation d'un acétate et d'une oxime, qu'il s'agissait d'une hydroxycétone et qu'elle était saturée. D'après sa formule globale elle devait donc avoir 4 noyaux alicycliques. Par analogie avec la Folliculine, on pensa tout de suite à une configuration qui l'apparente aux stérols. Butenandt supposa que l'androstérone pouvait avoir pour origine dans la nature le coprostérol. En hydrogénant complètement un stérol et en lui amputant sa longue chaîne latérale, on devait donc arriver à un composé répondant à

cette condition et ayant la même formule globale que l'androstérone. Etant donnée l'extrême rareté de la substance, on ne saurait penser à fournir la démonstration de sa constitution par la méthode analytique, et c'est le travail synthétique seul qui, d'après l'hypothèse ci-dessus, pouvait donner la solution du problème posé.

Ruzicka essaya l'amputation de la longue chaîne latérale de 4 stérols saturés; ce sont : *dihydrocholestérol* et l'*épihydrocholestérol*, qui ont tous les deux les noyaux A et B en position trans, mais diffèrent par l'orientation de leur OH; le dihydrocoprostérol et l'épidihydrocoprostérol, qui sont les isomères cis correspondant aux précédents. Dans le cholestanol et le coprostanol les OH sont disposés de façon identique par rapport à l'ensemble du système cyclique. Après avoir protégé les oxydriles par acétylation, Ruzicka les soumit à l'oxydation chromique à froid et isola les hydroxytones attendus. L'isomère correspondant à l'épi-dihydrocholestérol fut trouvé identique à l'androstérone naturelle.

Il était frappant que l'androstérone ne puisse jamais être isolée des testicules. Un certain nombre de faits d'observation montrèrent que les effets des extraits testiculaires à l'égard du test-coq dépassent de beaucoup ceux des extraits urinaires, et que l'hormone testiculaire, en se différenciant de l'androstérone, ne résiste pas à l'action des alcalis et du permanganate de K, ce qui était l'indice de l'existence dans sa molécule d'un groupement cétonique conjugué en α, β, avec une liaison éthylénique.

Ruzicka émit donc l'idée que l'hormone testiculaire pouvait être soit l'androstérone-dione 3-17, soit l'androstérone-17-one-3. Au lieu de prendre un dérivé dihydrogéné d'un stérol, mais son dérivé dibromé, Ruzicka oxyda le cholestérol acétylé, et, après avoir débromé et saponifié l'acétate, il obtint l'androstérol-3-one-17. Le corps s'est révélé identique à la deuxième hormone mâle urinaire, isolée récemment par Butenandt et appelée par lui Androstène-dione-3-17.

Entre temps, Laqueur et ses collaborateurs réussirent à iso-

ler, à partir des testicules, l'hormone recherchée; et, en oxydant celle-ci, David la transforma en Androstène-dione de Ruzicka.

C'est donc la deuxième formule qui sembla correspondre le plus à l'hormone mâle. Ruzicka et Wettstein préparèrent ce corps en partant de la trans-déhydro-androstérone, et le produit obtenu s'est trouvé effectivement identique à la Testostérone de Laqueur.

A. — Préparation de l'androstérone.

a) Méthode Butenandt et Tscherning.

On prend de l'urine humaine (1 unité-chapon : 200 cm³) qu'on acidifie au Congo par addition d'HCl, puis on concentre cette urine et l'extrait au chloroforme.

A partir de 200 litres d'urine, on retire 160 g. d'un produit soluble dans le chloroforme qui, après distillation du solvant se présente sous forme d'une masse solide et brune. Dissolution dans l'éther, puis cette masse est placée avec de la potasse. Après avoir évaporé le solvant (fraction volatile : 30 à 35 p. 100) on soumet l'huile résiduaire à l'entraînement à la vapeur et l'on saponifie la partie non entraînable, en la chauffant 2 heures avec une solution 3 fois normale de potasse dans l'alcool méthylique.

On dilue la solution à l'eau et l'extrait à l'éther. La partie non saponifiée est chauffée avec une solution d'HCl dans l'alcool méthylique dilué et extraite encore à l'éther. Réunion des deux fractions éthérées; de celles-ci, on prélève 2 g. 8, que l'on dissout à chaud dans 5 cm³ de benzène. On obtient un liquide épais auquel on ajoute 300 à 400 cm³ d'éther de pétrole. On décante la solution claire surnageante et l'on recommence jusqu'à ce que le précipité prenne un aspect grumeleux et que l'éther de pétrole reste presque incolore. Grâce à ces opérations la substance active se trouve entièrement concentrée dans ce dernier solvant.

On réunit les divers extraits pétroliques et l'on agite la

totalité avec un mélange d'alcool, 70 p. 100, et eau, 30 p. 100.

La solution alcoolique est chauffée à l'ébullition avec de l'hydroxylamine pendant 5 heures. La solution est évaporée à sec dans le vide; le résidu délayé dans l'éther. L'oxime se prépare; on la fait cristalliser dans l'alcool dilué.

On purifie l'hormone par sublimation à 65°-85° sous 0,0001 mg. de Hg et par cristallisation.

b) Synthèse de l'Androstérone.

Vavon et Jakubowicz ont montré que l'hydrogénation catalytique de la cholestanone dans des conditions énergiques, en présence d'un peu d'Ac. chlorhydrique et de noir de platine, donne pratiquement et exclusivement l'épidihydrocholestérol, tandis qu'en l'absence de l'acide, le produit obtenu est le dihydro-cholestérol (trans). Ruzicka, à l'aide de cette méthode légèrement modifiée (remplacement de l'Ac. chlorhydrique par l'Ac. bromhydrique et du noir de Pt par son oxyde), prépare l'épidihydrocholestérol, matière première pour l'obtention de l'androstérone.

Après avoir bloqué la fonction alcool par acétylation, on ampute sa longue chaîne latérale par oxydation ménagée au moyen de l'Ac. chromique. Du mélange des produits neutres provenant de l'oxydation, on isole facilement la fraction cétonique sous sa forme semi-carbazone, dont l'hydrolyse fournit l'androstérone.

Afin de ne pas avoir à effectuer les deux réductions catalytiques qui sont nécessaires dans la série de transformation « cholestérol-androstérone », Marken indique la voie suivante :

On traite le cholestérol par l'oxychlorure de Pb ou le chlorure de thionyle, on prépare le chlorure de cholestyle, dont la réduction catalytique fournit le chlorure d'épi-cholestyle (α-cholestyle). Le β-cholestanol, qui avec le pentachlorure de Pb donne le chlorure de β-cholestyle, fournit avec $SOCl^2$, par suite de l'inversion de Walden, le chlorure de α-cholestyle. On oxyde le chlorure α-cholestyle par l'Ac. chro-

mique en α-chloro-androstérone, laquelle, hydrolysée par l'acétate de potassium, se transforme en androstérone.

La matière première dont se sert Dirschell est le « Cinchol », découvert il y a 50 ans par Hesse et Liebermann dans l'écorce de quinquina.

Le cinchol est hydrogéné en dihydro-cinchol, puis au moyen de la méthode de Vavon et Ruzicka, épimerisé en épi-dihydrocinchol oxydé de nouveau en dihydrocinchone et réduit en épi-dihydrochinchol, il est traité ensuite par l'anhydride chromique et on précipite la cétone sous forme de semicarbazone, après avoir acétylé en premier lieu l'épi-dihydrocinchol.

Résumé du mode opératoire :

1° 16 g. de cholestérol dissous dans 250 cm³ d'éther et mis en présence de 2 g. de noir de Pt. 1 litre d'hydrogène est fixé en une demi-heure sur le cholestérol. On emploie ensuite l'anhydride chromique (14 g.), dissous dans 70 cm³ d'Ac. acétique. On obtient le cholestanone après avoir ajouté 35 g. de cholesténol en suspension dans 400 cm³ d'Ac. acétique.

2° Obtention de l'acétate d'épidihydro-cholestérol (en employant CH^3-COOH).

3° Oxydation de l'acétyl-épidihydrocholestérol.

B. — Synthèse de la testostérone.

L'oxydation chromique à froid des dérivés dibromés de l'acétyl-cholestérol (Butenandt, Ruzicka), (Walis, Fernholz), de stigmastérol (Ruzicka), donne, après débromuration et désacétylation, la trans-déhydro-androstérone. On réduit celle-ci par l'alcool propylique et le sodium ou par voie catalytique en présence de nickel en $\Delta^{5,6}$ transandrostène-diol-3-17. La saponification partielle du diacétate de celui-ci par action à froid d'une solution très diluée de potasse dans l'alcool méthylique absolu conduit au $\Delta^{5,6}$ acétoxy-17-androstérol-3. On bloque la double liaison par fixation de

brome, on oxyde ce dérivé dibromé avec une molécule de CrO^3 dans l'Ac. acétique à 90 p. 100. On débrome par la poudre de zinc et l'Ac. acétique à la température du bain-marie bouillant ou par chauffage avec l'iodure de Na en solution alcoolique, on purifie la semi-carbazone de l'acétate de testostérone et l'on saponifie. Ces réactions se font dans des conditions plus avantageuses si l'on se sert d'esters mixtes de l'androstène-diol.

Pour la préparation de ces esters mixtes, on part de l'acétate de déhydro-androstérone dont la réduction catalytique en solution alcoolique en présence de Nickel comme catalyseur fournit exclusivement et sélectivement le diol correspondant. On peut alors estérifier par l'Ac. benzoïque cette deuxième fonction alcoolique. Si l'on soumet ce diester mixte à l'action d'une solution très diluée de potasse alcoolique à la température normale, le groupe acétylé en 3 se détache plus facilement et plus rapidement en donnant le benzoate-17. On fixe alors une molécule de brome sur la double liaison, oxyde à froid l'oxhydryle en 3, débrome par l'iodure de Na ou la poudre de Zn. La saponification du benzoate donne la Testostérone libre.

C. — Propriétés physiques et chimiques des principales « substances Androgènes » (et quelques-uns œstrogénés).

Nous regrettons de ne pouvoir étudier séparément tous les corps dérivés du cholestérol, en fort grand nombre, et qui ont presque tous une activité plus ou moins grande, soit sur les caractères sexuels secondaires (substances androgènes), soit sur l'œstrus chez la femelle (faisant partie du matériel œstrogène).

1° Androstérone (épi-hydroxy-3-étio-allocholanone-17).

Formule : $C^{19}H^{30}O^2$.

S'obtenant par oxydation de l'acétate d'épidihydrocholestérol.

Point de fusion : 138°5-184°5.

L'unité internationale est définie par l'action biologique spécifique sur la crête du coq, de 1 milligramme de ce produit étalon.

Longues aiguilles.

L'androstérone donne une coloration violette avec le métadinitrobenzène, en solution alcaline.

2° Trans-androstérone (hydroxy-3-étio-allo-cholanone 17).

Obtenue :

— par l'oxydation chromique de l'acétyl-déhydro cholestrol (Ruzicka);

— par l'oxydation chromique de l'acétyl-déhydro-cinchol (Dirschell);

— par hydrogénation de la déhydro-androstérone.

Point de fusion : 171-172°.

La dose active sur les vésicule séminales est de 300 γ; elle est de 10 à 20 γ sur la crête du coq.

3° Cis-Androstane-diol ou Déhydro-androstérone (Epi-étio-allo-cholane-diol-3-17).

On le prépare en réduisant l'androstérone, soit catalytiquement, soit au moyen de l'alcool propylique et du sodium.

Point de fusion : 221°.

Activité : 15 à 20 γ par unité-chapon.

4° Trans-androstane-diol-iso-androstane-diol (Etio-cello-cholane-diol-3-17).

Formule : $C^{19}H^{32}O^2$.

Il se prépare par hydrogénation de l'iso-androstérone au moyen du sodium et de l'alcool propylique.

Point de fusion : 163°-164°.

Activité : 1 mg. par unité-chapon.

5° Testostérone ($\Delta^{4\text{-}5}$-androsténol-17-one-3).

Formule : $C^{19}H^{28}O^2$.

Point de fusion : 154°.

Activité : 15 à 20 γ par unité-chapon. L'acétate est aussi actif que la Testostérone vis-à-vis de la crête du chapon; la

testostérone est 6 fois plus active que l'androstérone, mais son action sur les vésicules séminales des rats peut être considérée comme presque spécifique.

D'après David, Dingemanse, Freud et Laqueur, certains extraits organiques semblent contenir un principe activateur qui renforce considérablement l'effet de la testostérone.

6° Trans$^{5\text{-}6}$-déhydro-androstérone (Trans $\Delta^{5,6}$ hydroxy-3-étio-cholénone-17).

C'est une deuxième hormone se trouvant normalement dans l'urine d'homme en quantité égale à celle de l'androstérone.

Elle précipite avec la digitonine, ce qui indique qu'elle appartient à la configuration trans (normale) des stérols et permet ainsi sa séparation de l'androstérone.

Points de fusion très variables : 148°, 137°, 123°, 135°. Ruzicka et Wettstein, aiguilles 140°; tablettes, 152°-153°.

Préparé à partir du cholestérol, du sitostérol et du stigmastérol par l'intermédiaire des acétates de leurs dérivés dibromés, soumis à l'oxydation chromique.

La déhydro-androstérone et son acétate sont actifs à la dose de 600 γ par unité-chapon.

7° $\Delta^{5,6}$-Androstène-diol-3-17.

Il résulte de la réduction de la trans-déhydro-androstérone par l'alcool propylique et le sodium ou par voie catalytique.

Point de fusion : 171°-178°.

C'est la première substance agissant à la fois comme hormone mâle et comme hormone œstrogène.

8° Androstène-dione ($\Delta^{4,5}$ étio-cholène-dione-3-17).

Formule : $C^{19}H^{26}O^2$. Elle se forme par oxydation chromique de la testostérone ou du dibromo-déhydro-androstérone.

Ce corps est 3 fois plus actif (dose : 100 γ) que la déhydro-androstérone et bien qu'elle représente un homologue inférieur à la « Progestérone », elle ne possède pas d'action spécifique.

En résumé, plusieurs corps chimiques, possédant soit une action androgénique, soit une action œstrogénique, ont été isolés à partir de l'urine ou du tissu testiculaire. Après extraction, purification et analyse chimique, on en fit la synthèse. Dans cette synthèse, les chimistes se sont trouvés en présence de nouveaux corps, qui eux aussi possédaient une activité androgénique plus ou moins considérable.

Y a-t-il une ou plusieurs hormones mâles ? Ou plus exactement ces substances, peu différentes au point de vue chimique puisque de source commune, ayant des activités biologiques semblables, ne sont-elles pas un des échelons dans la synthèse de l'hormone mâle en pleine glande interstitielle du testicule ?

Butenandt et Tscherning (1931) isolèrent le premier corps chimique, qu'ils appelèrent androstérone $C^{19}H^{30}O^2$. Ruzicka en fit la synthèse. « C'est avec cette androstérone que la conférence pour la standardisation des hormones sexuelles, réunie à Londres en 1935, définit l'unité internationale, correspondant à 1/10 de milligramme, du produit déposé à l'Institut d'Hampstead. »

L'androstérone jouit de la plupart des propriétés attribuées à l'hormone testiculaire : croissance de la crête des coqs castrés, mais malgré tout, activité minime sur le développement des glandes vésiculaires des rats impubères ou castrés. De plus, son utilisation thérapeutique ne fut qu'une série d'échecs.

On fut ainsi amené à penser que l'androstérone ne représentait pas la véritable hormone mâle.

En 1935, Laqueur et ses collaborateurs Freud, de Fremery, Dingemanse, partant d'une quantité énorme de testicules de taureaux (100 kgr.), réussirent à isoler 10 milligrammes d'une nouvelle substance chimiquement pure et de formule $C^{19}H^{28}O^2$, la testostérone, dont la constitution chimique et la synthèse furent établis en même temps par Butenandt et Ruzicka.

La testostérone synthétique s'avéra en tout point comparable à la testostérone naturelle, douée d'une énorme activité sur le tractus sexuel fortement atrophié des rats castrés.

Elle est 10 fois plus active que l'androstérone sur la croissance de la crête. Elle a un pouvoir stimulant spécifique sur les glandes sexuelles du rat infantile, etc.

	Activités de		
	Androstérone	Testotérone	Propionate de Testostérone
— sur la crête des chapons	1	8	8 (action prolongée)
— sur les glandes sexuelles des rats	1	20	85

Androstérone et testostérone présentent de grandes analogies de structure et aussi avec l'œstrone (ou folliculine) et la progestérone (ou lutéine). « Il est intéressant de constater, dit Ruzicka, que les représentants les plus actifs de deux groupes d'hormones sexuelles, l'œstradiol parmi les premières et la testostérone parmi les masculines ne diffèrent entre eux que par CH^4, et qu'il n'est pas exclu que la testostérone ne se métamorphose dans l'organisme en œstradiol ». La présence simultanée de ces 2 hormones a d'ailleurs été observée.

Enfin, toutes ces hormones sexuelles ont avec le cholestérol une parenté chimique certaine.

On doit admettre que c'est ce corps, qui, par son système fermé à 4 noyaux carbonés, peut donner naissance à de nombreux dérivés, qui eux-mêmes, par clivage de leur chaîne latérale et hydrogénation, aboutissent à la folliculine, à l'androstérone, à la testostérone, en passant par une construction intermédiaire : l'androstènedione.

Laqueur et ses collaborateurs ont montré que l'activité de la testostérone, notamment sur la prostate et les vésicules séminales du rat, pouvait être considérablement renforcée par l'addition de divers extraits organiques. On était ainsi conduit à émettre l'hypothèse qu'une « substance X », se rencontrant dans tous les organes et spécialement dans le cerveau, aurait la propriété de suractiver la testostérone, de renforcer son activité biologique.

Miescher, Wettstein et Tschopp parvinrent à isoler, parmi ces activateurs naturels, une combinaison cristallisée identi-

que à l'acide palmitique. Puis on vit que cette propriété était vraie aussi pour l'acide stéarique, oléique, bromidique, etc.

Ces données furent confirmées par Deanesly et Parkes. L'estérification augmente donc considérablement les effets physiologiques de l'hormone à doses égales. Parmi ces dérivés, ceux de la série aliphatique se révèlent les plus actifs : valérianate, iso-valérianate, benzoate, acétate et surtout *propionate*.

A l'heure actuelle, un produit est à notre disposition, bien titré : c'est le propionate de testostérone, hormone testiculaire, préparé synthétiquement pour l'usage thérapeutique

Expérimentalement, cette hormone a des effets bien connus :

1° Elle prévient ou répare les effets de la castration;

2° Elle déclenche chez les animaux impubères une puberté précoce;

3° Elle s'oppose à l'action de l'hormone féminine : elle inhibe le rut chez les rats femelles; annihile le pouvoir gonadotrope de l'urine gravide chez la lapine. Tout dernièrement G. Hartman fit des expériences probantes chez la guenon et démontra l'action empêchante de la testostérone sur la menstruation (*Proc. Soc. biol., méd.*, 1931, 37-87).

CHAPITRE IV

L'HORMONE MALE EN THERAPEUTIQUE
SES INDICATIONS EN GYNECOLOGIE

Nous ne voudrions pas passer en revue les indications du propionate de testostérone; ce serait tout à fait superflu dans ce travail. Des revues médicales paraissent chaque jour, et nous pouvons constater que l'on commence à essayer ce produit dans des cas bien différents de la pathologie humaine, par exemple dans l'hypertrophie prostatique, avec amélioration très nette des signes fonctionnels (pollakiurie, dysurie), chez les enfants à puberté retardée, cryptorchides, syndromes adiposo-génitaux, etc. De plus, les laboratoires, qui ont commercialisé le produit, donnent une liste bien plus détaillée que ne serait la nôtre sur l'hormonothérapie testiculaire.

Nous nous occuperons uniquement des indications de l'hormone mâle chez la femme, et plus spécialement dans les mastopathies.

Déjà, dans des articles parus dans la *Presse médicale* de mai et juillet 1937, M. le Docteur Desmarest et Mme Capitain avaient montré l'importance thérapeutique d'un ester de la testostérone, l'acétate de testostérone, dans les mastopathies. Ces deux auteurs avaient, en outre, publié un nombre imposant d'observations, qui leur permettaient de tirer ces conclusions :

« L'influence de l'hormone mâle sur les poussées congestives périodiques, qui sont pour beaucoup de femmes une cause de vives souffrances, est très favorable, et il est possible, par l'acétate de testostérone, de les faire disparaître et de supprimer presque à coup sûr la poussée mammaire sans gêner la fonction menstruelle. » De plus, ils avaient

constaté que les noyaux de mammite chronique étaient sensibles à l'acétate de testostérone.

Ces deux auteurs avaient employé de l'acétate de testostérone, qu'ils préféraient au propionate, celui-ci produisant des manifestations désagréables pour la malade (insomnie, céphalée, agitation, etc.).

Or, nous avons employé uniquement le propionate de testostérone, l'ester le plus actif au point de vue expérimental, et nos malades n'ont jamais eu à se plaindre, après les injections de propionate de testostérone, de troubles subjectifs.

Nous avons appris que les premières préparations de propionate de testostérone n'étaient pas complètement pures, et contenaient des traces de solvant.

(Nous tenons spécialement à remercier le Docteur Roussel pour l'amabilité avec laquelle il nous a fourni le produit nécessaire à notre expérimentation.)

Où peut-on essayer l'hormone mâle ?

— Dysménorrhée de la jeune fille;
— Hyperménorrhée chez la femme;
— Congestion mammaire et mammite chronique;
— Nervosisme lié à la carence sexuelle;
— Troubles urinaires et neuro-végétatifs de la castration;
— Gros utérus (Turpaud).

Ses indications sont donc nombreuses, et dans des affections bien différentes.

Nous espérons qu'elles tenteront plusieurs de nos camarades et qu'ils permettront ainsi de compléter notre modeste contribution.

Mastopathies et propionate de testostérone, voici une relation qui doit paraître plus ou moins bizarre, mais qui a déjà séduit quelques auteurs.

Nous citerons les articles de M. le Docteur Desmarest et Capitain, qui ont expérimenté avec succès l'acétate de

testostérone et ont donné quelques observations, et précisé, dans un article assez récent, la posologie de cette hormonothérapie testiculaire. Nous reproduisons ce mode d'administration intégralement, puisqu'il nous a servi dans ses grandes lignes.

Pourquoi a-t-on été tenté de faire de l'hormone mâle chez la femme ? L'antagonisme de l'hormone mâle vis-à-vis des hormones ovariennes, et en particulier de l'hormone folliculaire, a été mis à profit quant à la thérapeutique de ces troubles hormonaux féminins.

L'hypersécrétion folliculaire retentit, en effet, sur les tissus qui sont soumis normalement à l'influence de ces sécrétions : tissu mammaire, muqueuse endométriale, etc. Ces organes deviennent le siège de processus hyperactifs qui se traduisent par des modifications anatomiques, accompagnées de troubles fonctionnels neuro-végétatifs (que nous avons décrits à la fin d'un chapitre comme base thérapeutique de ces troubles chez l'animal castré) : congestions mammaires pré ou intermenstruelles, formations adéno-kystiques des seins, mastites chroniques à nodules disséminés, troubles qui trouveraient leur origine dans une rupture de l'équilibre interhormonal.

Mode d'administration du propionate de testostérone :

1° Période des poussées douloureuses, en général prémenstruelles;

2° Commencer le traitement deux jours avant la date présumée de l'ovulation, c'est-à-dire environ le quatorzième jour pour un cycle menstruel de vingt-huit jours;

3° Nous avons injecté par voie intramusculaire 10 milligrammes de propionate de testostérone chaque fois, série de 5 à 6 injections à quarante-huit ou soixante-douze heures d'intervalle;

4° Suspendre le traitement deux jours avant les règles, ne le recommencer que huit jours après;

5° Lorsque amélioration, diminuer la dose et espacer les piqûres.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

Observation I.

(Due à l'obligeance de M. le Docteur G. Hirtz.)

Fibrome utérin. — Mastodynie. — Testostérone.
Guérison de la mastodynie. — Régression du fibrome.

Mme L..., 45 ans, courtière.

Antécédents personnels. — Nourrie au sein. Rougeole. Oreillons avant la puberté.

Antécédents gynécologiques. — Une grossesse et un accouchement normaux. Ictère le lendemain. Abcès des deux seins. Sevrage de l'enfant à 4 mois. Puberté à 11 ans. Arrêt jusqu'à 15 ans. Puis tous les trois-quatre mois. Quantité variable, en général insuffisante.

Etat actuel. — Réglée tous les vingt-cinq-vingt-neuf jours. Règles légèrement douloureuses (bas-ventre), peu abondantes (quatre jours). Quelques linges, puis pertes rosées (huit jours). Fort gonflement des seins, très douloureux, dix à quinze jours avant les règles. Depuis trois ans, carence spermatique; depuis quelques mois, carence sexuelle totale.

A engraissé rapidement depuis trois mois. Frileuse. Vertiges fréquents. Nervosisme et asthénie. Epistaxis et saignement des gencives; petits signes fonctionnels d'insuffisance hépatique.

Examen :

Morphologique : Femme petite, à peau très mate; embonpoint de l'abdomen et du bassin. Seins ptosés et gros, mous, pendant les dix jours qui suivent les règles, mais dont la palpation permet de déceler des nodules de mammité chronique; durs et tendus toute la période prémenstruelle. Mains courtes, dont les ligaments articulaires sont extrêmement lâches.

Poumons : Rien à signaler.

Cœur : Rien à signaler. T. A. : Mx, 11; Mn, 5,5.

Foie : Petit.

Palpation de l'abdomen : Très gros utérus, trois travers de doigt au-dessus de l'ombilic.

T. V. : Gros utérus, mobile.

Dernières règles : 4 septembre 1937.

Traitement. — 6 Pressyl par jour. Une série de propionate de testostérone (Stérandryl), 4 piqûres à 10 milligrammes, une toutes les soixante-douze heures, à partir du quinzième jour du cycle.

Règles le 30 septembre 1937.

Examen (le 7 octobre 1937). — Aux dires de la malade, règles indolores, six jours, quelques linges (petits caillots). Seins ne présentant plus aucun gonflement et absolument indolores. Plus d'épistaxis.

Palpation et toucher vaginal combinés : Utérus mobile, trois travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

T. A. : Mx, 13; Mn, 6.

6 Pressyl par jour + 5 Propionate de testostérone (10 mg.) pour le mois d'octobre.

Examen (le 8 novembre 1937) :

Règles : 29 octobre 1937. Absolument indolores. Sang vermeil, et non plus formé de caillots.

Seins : Rien à signaler.

T. A. : Mx, 14; Mn, 7.

Utérus : Six travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

Etat général excellent. Sensation d'euphorie perpétuelle.

En résumé : Devant l'action du « propionate de testostérone » sur l'utérus, on continue les injections, 4 piqûres à 10 milligrammes toutes les soixante-douze heures.

Examen (le 2 décembre 1937). — Etat général parfait. Règles arrivées le 23 novembre, ont duré six jours, absolument indolores.

Seins : Rien à signaler.

T. A. : Mx, 14; Mn, 7.

Utérus : Six travers de doigt au-dessous de l'ombilic.

Observation II

(Observation de M. le Docteur G. Hirtz.)

Mme F..., 26 ans 1/2.

Motif de la consultation : Gonflement douloureux des seins, menstruels et prémenstruels (huit jours avant les règles).

Antécédents personnels. — Rougeole. Scarlatine. Varicelle. Petites crises d'entérite.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 10 ans 1/2. De la puberté à son mariage, règles indolores, tous les trente jours. Durée, six jours, très abondantes. Depuis son mariage, cycle de vingt-six-vingt-huit jours. Durée, quatre jours. Quinze linges; très abondantes.

Interrogatoire. — Femme jeune, ayant un léger embonpoint général. Constipation chronique, sauf au moment des règles. Cheveux secs. Vertiges précis (mal d'auto). Emotivité. Irritabilité. Tremblement.

Quelquefois, herpès labial cataménial, et céphalées prémenstruelles. Ecchymoses fréquentes. Gencives saignantes. Fragilité vasculaire. Carence spermatique totale (libido normal).

Examen. — Thyroïde légèrement hypertrophiée (isthme).

Poumons : Rien à signaler.

Cœur : Rien à signaler.

T. A. : Mx, 15; Mn, 7.

Seins :

Droit : un peu plus gros, toujours tendu. A reçu un choc il y a six ans.

Gauche : congestionné.

A la palpation, on sent les lobules glandulaires, très durs, A peine, peut-on dire, mammite chronique.

Traitement. — Propionate de testostérone (Stérandryl), à 10 milligrammes, une piqûre par soixante-douze heures, à partir du quinzième jour du cycle menstruel.

Revient après une série (5 piqûres).

Guérison. Règles indolores, sans herpès cataménial. Les seins n'ont pas été gonflés, absolument indolores.

Observation III.

(Observation de M. le Docteur G. Hirtz.)

Mlle S..., 21 ans.

Motif de la consultation : Hypertrophie mammaire depuis la puberté et légère obésité générale.

Antécédents personnels. — Entérite aiguë au sevrage. Angines fréquentes depuis l'enfance (amygdalectomie). Coqueluche.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 13 ans. Aménorrhée de un an et demi. Règles réapparaissant après quelques injections de folliculine. Il y a un an, tous les onze à quinze jours. Fer. Salies.

Actuellement. — Règles tous les vingt-trois-vingt-cinq jours, accompagnées de quelques douleurs dans le bas-ventre (le premier jour des règles). Durée, six jours, douze linges.

Gonflement douloureux des seins prémenstruel.

Interrogatoire. — Sommeil agité. — Pollakiurie. Frilosité. Fragilité vasculaire.

Examen. — Seins très gros, mous, légèrement ptosés. Le droit plus gros que le gauche.

Ptose : à droite, 4 centimètres; à gauche, 2 centimètres.

Obésité générale, surtout accentuée aux hanches.

T. A. : Mx, 12; Mn, 6,5.

Traitement : 6 propionate de testostérone (Stérandryl), 10 milligrammes, une piqûre par quarante-huit heures, à partir du quatorzième jour du cycle. Régime alimentaire.

Règles : 12 juin 1937, six jours, peu abondantes, indolores, sans gonflement douloureux des seins. Seins légèrement diminués de volume et différence moins marquée entre les deux.

Nouvelle série de propionate de testostérone (6).

Excellent état. Ensuite, aménorrhée de deux mois et demi. Les seins ont cessé complètement d'être douloureux, diminués légèrement de volume.

Devant l'aménorrhée, au bout de un mois, on fait des injections d'un mélange d'anté-hypophyse, de thyroïde, d'extrait d'ovaire. Pas de propionate de testostérone ce mois-ci.

Les règles reviennent après deux mois et demi d'interruption (25 août), quatre jours, peu abondantes, indolores.

Seins indolores et n'ont plus augmenté de volume.

Poids de la malade : A diminué de 2 kilos (68 kg. 300 à 66 kg.).

N'a pas revu la malade.

Observation IV.

(Malade de M. le Docteur G. Hirtz.)

Mme D..., 29 ans.

Motif de la consultation : Sensation fréquente de « montée de lait ». Tension douloureuse des seins. Hypersensibilité du mamelon, apparaissant au moment de l'ovulation et se prolongeant jusqu'aux règles.

Antécédents personnels. — Rougeole. Appendicite à 7 ans (non opérée). Quelques adénopathies cervicales.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 15 ans. Règles tous les trente jours, indolores. Durée, six jours; huit linges. Précédées d'un gonflement douloureux des seins. Gonflement du ventre. Deux grossesses parfaites. Accouchements difficiles. Nourrice deux fois.

Interrogatoire. — Femme normale (mais carence spermatique). Troubles variés d'insuffisance hépatique depuis sa seconde gros-

sesse. Frilosité aux extrémités. Vertiges fréquents. Nervosisme, besoin immodéré de mouvements. Hyperlaxité ligamentaire.

Examen. — Mains courtes, souples, violacées, sans lunules.

Seins : Un peu mous et ptosés; petits noyaux de mammite chronique.

Thyroïde : Hypertrophie isthmique.

Région cæco-appendiculaire : Légèrement sensible.

Foie : Petit.

T. A. : Mx, 14; Mn, 6.

Dernières règles : 5 avril 1937.

Traitement. — Traitement de l'insuffisance hépatique et 6 injections de propionate de testostérone (Sté andryl), 6 piqûres à 10 milligrammes, une par quarante-huit heures, à partir du treizième jour du cycle menstruel.

La malade est revue trois mois plus tard. Tous les phénomènes douloureux au niveau des seins ont disparu pendant deux mois, quoiqu'elle n'ait reçu qu'une série de propionate de testostérone.

Le troisième mois, elle recommence à sentir ses seins, mais beaucoup moins douloureux qu'auparavant, cinq jours avant les règles.

Deux injections intramusculaires de propionate de testostérone à 10 milligrammes. Les douleurs disparaissent. On ne sent plus les noyaux de mammite chronique et les règles arrivent le vingt-neuvième jour. Durée, cinq jours; dix linges; sans douleurs.

Le traitement a été interrompu depuis et la malade ne souffre plus des seins.

Observation V.

(Malade du Docteur G. Hirtz.)

Mme B..., 19 ans.

Motif de la consultation : Hypertrophie douloureuse mammaire gauche, datant de dix mois, avec légère hypertrophie de la thyroïde.

Antécédents personnels. — Rougeole. Coqueluche. Appendicite chronique. Insuffisance digestive. A eu toujours de légers verti-

ges. Nervosisme, instabilité et irritabilité. Sommeil agité. Grande frilosité. Pas de carence spermatique.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 13 ans. Cycle menstruel de 28 jours, précédé d'un gonflement douloureux des seins deux jours avant, et douleurs dans le bas-ventre, la veille et les deux premiers jours. Règles très abondantes : dix-huit linges. Durée, cinq à six jours.

A 18 ans, pour des ménorragies, curetage, deux séances de radiothérapie sur chaque ovaire.

Examen. — Seins gros et adipeux, où l'on sent difficilement les formations glandulaires. Le sein gauche est nettement plus volumineux que le droit. Thyroïde légèrement hypertrophiée sans souffle.

T. V. : Rien à signaler.

T. A. : Mx, 11,5; Mn, 5,5.

Pouls, 90.

Traitement. — Faire chaque mois 5 propionate de testostérone (Stérandryl) pendant les dix jours qui précèdent le cycle menstruel, 10 milligrammes, une par quarante-huit heures.

En même temps, l'on donne vitamine E et Lutérine (60 cg. par jour).

Au bout de quatre mois on note : La malade a pris tous les mois corps jaune et vitamine E, mais a laissé passer un mois sans faire de propionate de testostérone.

Examen. — Cycle menstruel de vingt-huit jours; quelques légères douleurs dans le bas-ventre le premier jour. Durée, cinq jours; abondance, cinq à dix linges.

Les seins ont été douloureux le mois où l'on n'a pas fait de propionate de testostérone. Les autres mois, indolores. Diminués de volume tous les deux.

T. A. : Mx, 12,5; Mn, 6,5.

Noter que la thyroïde est de volume normal.

Observation VI

(Malade du Docteur G. Hirtz.)

Mlle B..., 30 ans, coiffeuse.

Motif de la consultation : Troubles circulatoires depuis deux ans et gonflement douloureux des seins pendant les quinze jours qui précèdent les règles.

Antécédents personnels. — Rougeole. Oreillons à la puberté. Appendicectomie à 9 ans. Deux crises de cystite.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 14 ans. De 14 à 23 ans, dysménorrhées. Cycle menstruel de quarante-deux jours. Règles extrêmement douloureuses, ventre et reins. Obligée de garder cinq jours le lit.

A partir de 23 ans jusqu'à ce jour, cycle de trente-quatre jours. Juste avant l'apparition du sang, douleurs lombaires quelques heures. Durée, trois à quatre jours. Abondance : trois linges.

Libido nulle.

A 29 ans, abortum d'un mois spontané (?).

Interrogatoire. — Troubles d'insuffisance hépatique. Crises hépatiques violentes. Vomissement bilieux et diarrhées. Ballonnement épigastrique. Fragilité vasculaire. Frilosité. Carence spermatique.

Examen. — Seins mous, légèrement ptosés. Région vésiculaire légèrement sensible à la palpation.

T. V. : Rien à signaler.

T. A. : Mx, 12,5; Mn, 7.5.

Traitement. — 5 propionate de testostérone (Stérandryl), 10 milligrammes. Extrait hépatique, 2 g. 50 par jour pendant quinze jours. Ce traitement répété pendant deux mois.

Cycle menstruel, trente-deux jours. Règles : durée, deux jours; 4 linges. Douleurs lombaires très légères. La tension douloureuse des seins a complètement disparu (état digestif satisfaisant).

Au cours du deuxième mois du traitement, la libido s'éveille.

Observation VII.

(Malade du Docteur G. Hirtz.)

Mme R..., 25 ans.

Vient consulter pour amaigrissement depuis un an. Vertige et pyorrhée alvéolo-dentaire depuis les derniers mois de sa grossesse.

Antécédents personnels. — Rien à signaler jusqu'à sa grossesse.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 13 ans. Dysménorrhée atroce. Cycle de trente jours. Règles peu abondantes. A eu trois grossesses et accouchements normaux. Nourrice onze mois.

Depuis la fin de son allaitement, cycle de trente-cinq à quarante-cinq jours. Règles indolores, toujours retards (quinze jours); durée, quatre jours; 10 linges; sans caillots; toutes précédées ou suivies d'une poussée de pyorrhée alvéolo-dentaire et, en même temps, d'un gonflement douloureux des seins. Congestion de la thyroïde et des glandes salivaires prémenstruelles.

Depuis son dernier accouchement, la libido est nulle.

Interrogatoires. — Signes d'insuffisance hépatique. Fragilité vasculaire. Céphalées frontales. Asthénie et irritabilité.

Examen. — Seins mous, quelques vergetures. Thyroïde légèrement hypertrophiée. Réflexes pupillaires et tendineux très lents.

Traitement. — 5 injections de propionate de testostérone (Stérandryl), 10 milligrammes, une par soixante-douze heures, à partir du dixième jour du cycle.

Ce traitement a été fait pendant cinq mois.

Dès le premier mois, disparition du gonflement douloureux des seins prémenstruel.

Dès le deuxième mois, diminution de la pyorrhée alvéolo-dentaire, qui a disparu les deux mois suivants.

A partir du troisième mois, disparition de la congestion de la thyroïde et des glandes salivaires prémenstruelles.

La libido recommence à apparaître.

Le cinquième mois, transformation physique et psychique totale :

cycle menstruel de vingt-huit jours; règles indolores, mais de peu de durée : deux à trois jours; abondance : cinq à six linges. Libido extrêmement vive.

T. A. : Mx, 14; Mn, 6,5.

Réflexes tendineux et pupillaires normaux.

A l'examen, seins un peu mous.

Observation VIII.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney.)

Mastopathie avec écoulement par le mamelon. — Testostérone. Amélioration.

Mme C..., âgée de 44 ans.

Antécédents héréditaires. — Famille cancéreuse : père, cancer au foie; mère, néo de l'estomac (?); tante, néo; cousin germain; néo de la rate.

Antécédents personnels. — Puberté à 13 ans 1/2, bien réglée (six jours), très abondamment; vingt-quatre heures douloureuses; Quatre grossesses. Allaitement. Seins douloureux au moment des règles.

Histoire de la maladie. — Coup sur le sein à l'âge de 20 ans (nodule), qui disparaît à la première lactation. Deuxième coup de tête sur le même sein droit. Nouveau nodule, en 1927.

Va voir le Professeur Delbet. Diagnostic posé : Noyaux disséminés de mammite chronique. Disparition en quatre ans.

A partir de mai 1937, présence de petits nodules ou placards irréguliers, qui l'amènent à consulter M. le Professeur Jeanneney.

Liquide séro-sanguinolent, qui sourd par pression du mamelon (examen du Professeur Dubreuil, 21 août 1937). Il ne s'agit pas de pus, il n'y a que de rares polynucléaires et à peu près pas de germes. Le liquide ambré, épais, qui sort du mamelon, contient une sérosité épaisse et un peu gluante. On y trouve des cellules volumineuses, ressemblant à des cellules de colostrum ou à des cellules que l'on rencontre dans quelques kystes de la glande

mammaire au cours de l'hypertrophie avant dégénérescence. Il m'a été impossible de déceler une cellule permettant de supposer l'existence d'un néo. Il s'agit de grandes cellules mammaires hypertrophiques et en dégénérescence.

Diagnostic : Mammite chronique, kystique, avec écoulement au niveau du mamelon.

Traitement :

Propionate de testostérone (Pérandrone) : Une série à 10 milligrammes, tous les trois à six jours. Repos quinze jours. Propionate de testostérone (Stérandryl) : Une série à 10 milligrammes, 4 piqûres en tout.

Après cette thérapeutique, règles très augmentées, indolores, trois fois en un mois (femme presque continuellement en sang). Seins douloureux. Placards de mammite. Etat stationnaire.

Frenovex, XX gouttes par jour, huit jours avant les règles. Gynergène pendant les règles.

Dernières règles : 8 novembre 1931, normales, indolores, d'abondance moyenne.

Observation IX.

(Professeur Jeanneney.)

Dysembryoplasie des seins. — Testostérone. — Guérison.

Mlle M..., 49 ans.

Antécédents héréditaires. — Père mort à 63 ans, de congestion cérébrale; mère morte de bronchite.

Antécédents collatéraux. — Deux frères et deux sœurs bien portants.

Antécédents personnels. — Rien à signaler.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 14 ans. Ménopause en cours.

Examen. — Les deux seins sont farcis de noyaux fermes mobiles du volume d'une noisette au volume d'un marron. On en compte

six à gauche et quatre à droite, particulièrement nets. Mastopathie, probablement d'origine dysembryoplasique (?).

Traitement. — Au début, pommade mercurielle belladonée. Elixir Déret. Iode (solution de Lugol).

Pubis (1 cm.). Amélioration de l'état général.

Depuis, seins douloureux, pendant la période intermenstruelle et pendant les règles. Sein droit plus douloureux.

Propionate de testostérone (Pérandrone) :

6 piqûres, 5 milligrammes pour 1 cm³ de solution huileuse;
4 premières piqûres tous les huit jours;
2 dernières avec intervalle de quinze jours.

Après la cinquième piqûre, congestion de la face. Œdème considérable, et son médecin diagnostique : érysipèle de la face. Régime léger. (Opobyl.) Après la sixième piqûre, mêmes accidents, qui rétrocèdent rapidement après une thérapeutique. Régime.

Dernier examen. — Bon état général; plus de douleurs mammaires. Les lésions ont disparu. Les seins sont normaux, plus flasques qu'avant, métamorphosés. Guérison.

Observation X.

(Professeur Jeanneney.)

Mastopathie diffuse du sein droit. — Testostérone. Amélioration.

Mme M... (D.), 32 ans.

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 11 ans 1/2, régulièrement tous les sept jours, règles abondantes, douloureuses. Trois grossesses, trois fausses couches spontanées (curetage à Boursier).

Etat actuel (22 septembre 1937). — Palpitations. Céphalées fréquentes. Crampes. Sueurs. Amaigrissement et asthénie.

T. A. : Mx, 15; Mn, 10.

Histoire de la maladie. — Vient consulter M. le Professeur

Jeanneney pour une augmentation du sein droit sur le bord externe, datant de un an. Poussées douloureuses, prémenstruelles.

Examen. — Mastite diffuse, subaiguë. Mastopathie droite de toute la glande.

Traitement. — Propionate de testostérone (Stérandryl) + Antiphlogistine.

Examen (12 décembre 1937). Bon état général. Quelques vertiges. Sein normal (petit nodule restant). Amélioration.

Observation XI.

(Due à l'obligeance de M. le Professeur Jeanneney et de M. le Docteur J. Audit.)

Mme L..., 22 ans.

Motif de la consultation (en janvier 1937) : Jeune fille de 22 ans, qui vient consulter pour des troubles circulatoires des membres inférieurs avec engelures.

Antécédents personnels. — Zona. Furonculose. Oreillons et surtout, en 1932, adénome (?) du sein gauche (disparu avec des applications d'antiphlogistine et opothérapie mammaire [?]).

Antécédents gynécologiques. — Puberté à 13 ans. Cycle menstruel de vingt-huit jours. Depuis quelques années (?), règles douloureuses une fois sur deux, abondantes : huit jours.

Examen. — Rien à signaler.

Hypertrichose légère des avant-bras et des cuisses.

Traitement opothérapique testiculaire. Guérison de ces troubles.

Nouvelle consultation (13 mars 1937) : Règles en avance de cinq jours, précédées d'une tension douloureuse des seins, surtout le sein gauche.

Examen. — Palpation : tumeur du volume d'un petit abricot, douloureuse à la pression.

Malade adressée à M. le Professeur Jeanneney le 5 avril 1937.

A gauche, dans le quadrant supéro-externe, placard de mammite chronique, du volume d'un abricot.

Traitement. — Propionate de testostérone (Stérandryl) :

— Premier cycle menstruel : 3 injections de propionate de testostérone à 10 milligrammes.

— Deuxième cycle menstruel : 3 injections de proponiate de testostérone à 10 milligrammes.

En tout, 6 propionate de testostérone.

Nous avons revu la malade le 7 décembre 1937. Le placard de mammite chronique a disparu. La tension douloureuse des seins avait, depuis la deuxième piqûre, rétrocédé. Guérison.

Le résumé de nos observations nous permet de tirer les conclusions suivantes, qui nous sont dictées par les résultats thérapeutiques obtenus :

1° dans les mastodynies;
2° dans les mammites chroniques et formations adénomateuses;
3° dans les gros utérus;
4° sur les règles douloureuses;
5° sur leur abondance;
6° sur l'irrégularité du cycle menstruel;
7° sur la libido.

Nous allons donner les chiffres exacts obtenus avec nos 11 observations :

Dans les mastodynies, guérison 100 p. 100.

Dans les mammites chroniques et formations adénomateuses (5 observations) :

Observation IV : Guérison.

Observation VIII : Noyaux disséminés de mammite chronique dans les deux seins, datant de vingt ans (diagnostiqué par M. le Prof. Delbet). Ces placards n'ont ni diminué, ni augmenté de volume, mais ne sont plus douloureux. Amélioration.

Observation IX type : Guérison.

Observation X : Traitement de peu de durée; la malade n'a pas été revue. L'élément douloureux avait disparu.

Observation XI : Guérison.

— Sur les règles douloureuses, guérison (obs. I, III, V, VI, VIII).

— Sur leur abondance, amélioration, d'après nos observations.

— Sur l'irrégularité du cycle menstruel, amélioration.

— Sur la libido, 25 p. 100 amélioration nette.

— Sur le cas d'un gros utérus (obs. I), diminution énorme et rapide de ce gros utérus. Fibrome (?).

CONCLUSIONS

Le « propionate de testostérone » semble être la véritable hormone mâle, et il sera désormais intéressant de l'identifier et de la titrer dans les humeurs, aussi bien chez l'homme que chez la femme, par des tests biologiques rapides et précis.

La testostérone, hormone mâle, antagoniste des hormones femelles, est à expérimenter chez l'enfant impubère, dont la croissance est retardée, dans certaines insuffisances d'origine testiculo-hypophysaire, chez l'adolescent, et enfin chez l'homme adulte; en résumé, dans toutes les affections où la glande génitale s'avère déficiente.

Au point de vue gynécologique, on peut dire que :

1° Le propionate de testostérone fait disparaître complètement et avec rapidité tous les phénomènes de congestion douloureuse des seins (tant au point de vue de la congestion que de la douleur);

2° Il semble que sur des noyaux de mammite chronique et dans les formations adénomateuses du sein le propionate de testostérone ait une action d'arrêt dans l'évolution de ces troubles. L'action de régression est souvent moins nette, quoique nous ayons pu apporter nous-même une observation type à ce sujet;

3° Le propionate de testostérone a une action régulatrice sur le cycle menstruel;

4° Le propionate de testostérone semble agir également sur les fibromes, dont le volume diminuerait;

5° Le propionate de testostérone agit sur la quantité des règles. Il semblerait plutôt que le propionate de testostérone aurait une action frénatrice sur l'abondance de l'hémorragie menstruelle;

6° Dans 25 p. 100 des cas, le propionate de testostérone a une action d'excitation extrêmement nette sur la libido.

Les doses habituellement employées chez la femme sont de 25 à 60 milligrammes toutes les soixante-douze heures, dix jours après le dernier jour des règles.

Notre expérience est trop brève et trop récente pour que nous puissions faire une comparaison complète entre les effets thérapeutiques de l'hormone mâle et des extraits orchitiques totaux.

En général, l'absorption d'extrait orchitique total provoque plutôt la turgescence des glandes mammaires, alors que l'action de l'hormone mâle est une action inverse. Les extraits orchitiques augmentent plutôt le flux menstruel, alors qu'on a l'impression que la testostérone diminuerait leur abondance. Au point de vue libido, l'action de la testostérone paraît plus active que celle des extraits testiculaires.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
G. JEANNENEY.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 13 décembre 1937.
Le Recteur de l'Académie,
A. TERRACHER.

BIBLIOGRAPHIE

Azerad (E.). — L'hormone sexuelle mâle. *Progrès médical*, 20 mars 1937.

Beaune (A.). — Dosage biologique de l'hormone mâle sur la bouvière. *Bulletin des sciences pharmacologiques*, avril 1935.

Beaune (A.) et Falk. — Action de l'hormone mâle sur les caractères sexuels du triton crêté (test d'identification de l'hormone mâle). Soc. de biologie, 20 juin 1936).

Bize (P.-R.). — Folliculine. Testostérone. Hormone gonadotrope en thérapeutique pubertaire. *Bulletin médical*, 27 nov. 1937.

Butenandt (A.). — Ueber die chemsiche Untersuchung des sexual Hormon. *Beitschr. f. ang. chem.*, 1931, 44, 905.

Callow et Deanesly. — Activité biologique des dérivés de l'hormone mâle. Androstérone. *The Lancet*, 13 juill. 1935, p. 76.

Champy (Ch.). — Les hormones mâles. *Ann. de thérapie et biol.*, 15 janv. 1934.

— Action chalonique de l'hormone mâle. Soc. de biologie, séance du 14 juin 1936, in *C. R. de la Soc. de biol.*, n° 21, juin 1936.

Dantchakoff (V.). — L'hormone mâle adulte dans l'histogénèse sexuelle du mammifère. Soc. de biologie, séance du 28 nov. 1936, in *C. R. hebd. Soc. de biologie et de ses filiales*, n° 33, 1936.

Deanesly et Parkes. — Notes sur les hormones sexuelles mâles et sur la question des subst. accessoires. *The Lancet*, 11 avril 1936, p. 837.

Desmaret et Capitain. — Mastopathies et acétate de testostérone. *Presse médicale*, 28 juill. 1937.

Freud (J.), de Jough (S.-E.), Laqueur (E.) et Munch (P.-M.). — L'hormone sexuelle masculine. *Klinishe Woch.*, 4 oct. 1930, 91871.

Gedroge (M. de). — Méthode biologique d'abstention mâle à partir de l'urine masculine. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1933.

Glaser-Haempel. — Mise en évidence de l'hormone génitale mâle par le test du poisson. *Deutsche Mediz. Wochen.*, t. VIII, n° 32, 11247, 193.

Harrow (B.), Narinan (B.), Funk (C.). — Male hormone; further experimentation effect of male hormone and anterior pituitaren, *J. Biol. chem.*, mai 1933.

Kauders. — Nouvelle donnée dans l'étude des hormones sexuelles mâles, ainsi que sur leur emploi en hormonothérapie. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 29 nov. 1935, p. 1488.

Koch (F. C.). — Extraction, distribution et action des hormones testiculaires. *Journ. am. Assoc.*, 21 mars 1931.

— The sex Hormones. *Phisiological Review*, 1936.

Koch (W.). — Action de l'hypophyse sur les glandes génitales mâles. *Endokrin.*, 1932, p. 289.

Korenchewsky (W.), Dennison (M.) et Kohn Speyer (A.). — Influence of testicular hormonee on cryptorchidrat. *Biol. chem. Journ.*, 27, 783-785, 1933.

Labarrère (M.). — Considérations sur l'hormone mâle et sur le traitement des insuffisances génitales chez l'homme. Thèse Paris, 1937.

Labbé (M.). — L'insuffisance génitale mâle. *Ann. thérapie biologique*, 15 mai 1933.

Laroche (Guy). — Nos connaissances actuelles sur l'hormone mâle. *Presse médicale*, 13 nov. 1935.

Laroche (Guy) et Simonnet (H.). — Données récentes sur les hormones hypophyso-génitales. *Progrès médical*, 8 déc. 1932.

Lorenzini (J.). — L'hormone testiculaire. *Presse médicale*, 26 mars 1932.

Luchese. — L'action de l'hormone sexuelle hypophysaire sur la glande génitale masculine. *Il Policlinico, Sez. chir.*, n° 1, 15 janv. 1934.

Mac Gee, Juhn (M.), Domm (L. V.). — Development of secondary characters in capons by injections of extracts of bull testes. *Am. Journ. Physiol.*, 87, 406-435, déc. 1928.

Martins (Th.) et Rocha (A.). — La régulation de l'hypophyse par le testicule. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1930, p. 795-796.

Martins (Th.), Rocha (A.) et Silva. — Action des extraits testiculaires sur les vésicules séminales des souris castrées. *C. R. de la Soc. de biol.*, 102-485-488, 8 nov. 1929.

Mischer (R.). — Développement de la chimie des hormones sexuelles au cours des dernières années. *Schwei. med.*, n° 39, 29 oct. 1935.

Moore (C. R.), Gallagher (T. F.), Koch (F.). — Effects of extracts of testis in corresting castrated condition in fowl and in mammal. *Endocrinology*, 13, 367-374, juill.-août 1929.

Moore (C. R.), Gee (L. C.), Mc Gee. — On effets of injecting lipoïd extracts of bull testes into castrated Guinea pigs. *Ann. Journ. physiol.*, 87, 436-446, déc. 1928.

Moricard et Mocquot. — Deux articles sur l'Action de l'hormone mâle (propionate de la testostérone) et les troubles de la castration chez la femme. *Bull. de la Soc. d'obst. et gyn.*, 1936, p. 787.

Nissen (H. W.). — Effects of gonadectomy, vasotomy, and injections of placental and orchitic extracts on sex behaviar of white rat. *Genetic Psychol. monogr.*, 5, 451-550, juin 1929.

Parhon (C. I.), Ballif (L.), Stirbu (A.). — Recherches sur l'action des préparations orchitiques chez les coqs châtrés. Considérations sur la loi du tout ou rien. *C. R. de la Soc. de biol.*, 104, 517-518, 6 juin 1930.

— Action du sérum d'animaux du sexe masculin sur la crête du chapon. Restriction à apporter à la loi du tout ou rien. *C. R. de la Soc. de biol.*, 104, 218-219, 16 mai 1930.

Pezard, Sand (K.), Caridroit (F.). — L'hermaphrodisme expérimental et le non-antagonisme des glandes sexuelles chez les gallinacés adultes. *C. R. de la Soc. de biol.*, 14 févr. 1925.

Pezard, Sand (K.), Caridroit (F.). — Survie d'un transplant testiculaire actif en présence d'un ovaire producteur d'œufs mûrs, chez la poule domestique. *Ibid.*, 31 mai 1924.

Ptassek (L.) et Saint-Makczynski. — Présence des hormones testiculaires dans le sang. *C. R. de la Soc. de biol.*, t. CXIII, 1933.

Roussel (G.). — L'acétate de testostérone, hormone testiculaire synthétique. *Bull. de l'Acad. de méd.*, n° 11, séance du 17 mars 1936.

Roussy et Mossinger, Ceellins et Hennequin. — Plusieurs articles sur l'Innervation de l'anté-hypophyse, sur l'hypothalamus. Leurs relations avec le sympathique cervical. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1935, t. 19; 1936, t. 121.

Ruzicka (L.). — Polytechnicum de Zurich. Parentés dans les groupes des hormones sexuelles. Extrait de « *Nature* », vol. 137, p. 250, 25 févr. 1936.

Schachter (M.). — Considérations sur l'état actuel de la question des hormones sexuelles des testicules. *Progrès médical*, n° 20, 14 mai 1932.

Schachter (M.) et Nieder (Mlle). — Données biologiques médicales sur les hormones testiculaires. *Rev. française d'endocrinologie*, avril 1933, t. 2.

Sivadjian. — Vitamines et hormones. *Monographies de chimie intellectuelle.*

Skowron. — Interruption de la gestation chez les lapins sous l'influence de l'hormone génitale mâle. S. Varsovie, 13 mars 1935, *C. R. de la Soc. de biol.*, t. 119, n° 19.

Steinach. — Historique de l'hormone sexuelle mâle et de son action sur les mammifères et chez l'homme. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 7 févr. 1936, p. 161.

— Id. *(suite)*. *Klinische Wochenschrift*, 14 févr. 1936, p. 196.

Tschopp. — Propriétés physiologiques de l'hormone mâle. Androstérone. *Klinische Wochenschrift*, 27 juill. 1935, p. 1064.

Von Enler. — Sur les substances hypotensives des sécrétions prostatiques et séminales de l'homme. *Klinische Wochenschrift*, 17 août 1935, p. 1182.

Voss et Loew. — Réaction rapide sur l'hormone sexuelle mâle. *Deutsche mediz. Wochen., Leipzig*, t. LVI, n° 30, 25 juill. 1930, p. 1256.

Wettstein. — Sur la préparation artificielle de l'hormone testiculaire. Testostérone. *Schweiz. mediz. Wochen.*, 14 sept. 1935, p. 192 (travail plus détaillé in *Helvetica acta chimica*).

Wohling. — Résultats obtenus par l'hormone testiculaire standardisée « Erugon ». *Deutsche mediz. Wochen.*, 2 déc. 1932.

Zilbermann (Gdalia). — Etude sur l'opothérapie testiculaire. Thèse Paris, 1933.

20.535. — Bordeaux, Imprimeries Delmas, 6, place Saint-Christoly. — 1977.